

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 16, NÚM. 1, ENERO-FEBRERO 2017

ISSN: 1665-9201

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

## EDITORIAL

La Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO) evoluciona en su publicación

La genética como herramienta en la práctica diaria oncológica

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Uso de ipilimumab en pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico: experiencia de tres años en un hospital privado de la Ciudad de México

Colgajo miocutáneo extendido de dorsal ancho en la reconstrucción de grandes defectos de la pared torácica posterior a resecciones extensas en enfermedad mamaria

Factores pronósticos en pacientes con diagnóstico de glioma de alto grado manejados con radioterapia: experiencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Estudio de costo-beneficio del tratamiento profiláctico de la neutropenia febril con pegfilgrastim versus filgrastim en pacientes pediátricos con tumores sólidos

Conceptos básicos de genética clínica para la práctica oncológica

## ARTICULOS DE REVISIÓN

Radiotrazadores empleados en medicina nuclear para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de próstata

¿Pueden los suplementos de omega 3 prevenir la toxicidad neurocognitiva de los tratamientos oncológicos?

La evaluación económica en salud: aplicaciones, fundamentos, metodología y errores frecuentes

## CASO CLÍNICO

Tumor desmoplásico paratesticular: reporte de un caso y revisión de la literatura

Cáncer medular de tiroides metastásico a la cavidad oral: caso clínico

Tratamiento con radio-223 en un paciente con cáncer de próstata resistente a la castración: presentación del caso clínico

Neoplasia endocrina múltiple IIa (síndrome de Sipple) de diagnóstico incidental con feocromocitoma bilateral y carcinoma medular de tiroides





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

www.gamo-smeo.com



## EDITORIAL

# La *Gaceta Mexicana de Oncología* (GAMO) evoluciona en su publicación

Samuel Rivera-Rivera<sup>1</sup> y Francisco Javier Ochoa-Carrillo<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Presidente, Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), <sup>2</sup>Editor Jefe, *Gaceta Mexicana de Oncología* (GAMO), Ciudad de México, México

Como órgano de divulgación científica de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), la *Gaceta Mexicana de Oncología* (GAMO) cumple 14 años de haberse iniciado, y ha podido mantener hasta la fecha tanto periodicidad como continuidad bimestral en español, preservando las normas internacionales de las publicaciones científicas profesionales, con una selección de artículos evaluados por pares, enriquecida con contribuciones procedentes de América Latina, EE.UU. y Europa. Además, nuestra revista ha tenido una presentación editorial impecable con imágenes en color, impresión de calidad en alta definición y papel, con indexaciones significativas, expuesta para su libre acceso en internet y sobre todo ha sido consultada cada vez más en diferentes partes del mundo a través de diferentes bancos informáticos internacionales, contando con el respaldo de una editorial de gran prestigio como Elsevier.

Todo desarrollo trae consigo cambios, que no son más que el resultado de un proceso de evolución que da origen a nuevos fenómenos, como es el caso de la transición de lo impreso a lo digital o como en su momento fue el paso de los textos manuscritos a los impresos. Esto provoca un cambio en los procesos de producción, difusión y legitimación de la información, por lo que todos los involucrados en dichos procesos (autores, editores, profesionales de la información, etc., todos en su rol de proveedores de la información) se han visto en la necesidad de abrir espacios a estas nuevas versiones digitales, como en el caso de la GAMO.

Por otra parte, una de las características más destacadas del lenguaje médico en el último tercio del siglo XX y lo que va del XXI ha sido el predominio del inglés como único idioma internacional de la medicina. Respecto a las repercusiones que ha tenido en medicina el auge del idioma inglés durante los últimos decenios y su situación actual

de predominio absoluto en la comunicación científica, los médicos citan mayoritariamente dos ejemplos: la influencia del inglés en el lenguaje médico actual y la simplificación de la comunicación internacional. Parece olvidarse a menudo, no obstante, que la influencia del inglés es muchísimo más extensa e intensa, y afecta a todos los niveles del lenguaje: ortográfico, léxico y sintáctico.

La aparición de Medline, que trajo la automatización de las búsquedas bibliográficas, ha permitido simplificar éstas de forma increíble, pero también ha llevado a los científicos a restringir sus búsquedas a los últimos 35 años (Medline sólo cubre el periodo que va de 1966 a la actualidad) y eliminar automáticamente los artículos publicados en otros idiomas, gracias a la posibilidad de efectuar búsquedas automáticas con el criterio de restricción *English only*<sup>1</sup>.

Hay que tener en cuenta, además, que las grandes bases bibliográficas de datos incorporan preferentemente revistas en inglés y que los artículos publicados en las grandes revistas médicas angloamericanas apenas contienen referencias bibliográficas a las publicaciones en otros idiomas.

Otro hecho derivado de este afán de los investigadores por publicar en inglés y, de ser posible, en revistas de difusión internacional es que los comités de redacción de estas revistas, como también los comités científicos de los principales congresos internacionales, están integrados mayoritariamente por científicos angloestadounidenses.

La célebre sentencia inglesa *publish or perish* se ha convertido así, en los países de habla hispana, en la disyuntiva bilingüe «publica o muere»; es decir, para los científicos de lengua española, el hecho se reduce ahora a un «ser o no ser» en la comunidad médica internacional<sup>2</sup>.

La SMeO, dentro de su crecimiento y evolución, consciente de esta realidad y con el afán de hacer más visible la

\*E-mail para correspondencia: [ochoacarrillo@prodigy.net.mx](mailto:ochoacarrillo@prodigy.net.mx) (F.J. Ochoa-Carrillo)

presencia de los investigadores que colaboran con la GAMO, además de seguir publicando la revista en español, lanza ahora este número en forma simultánea en inglés *ad integrum*. Este esfuerzo sin precedente, luego de varios años de intentos que no han fructificado, ahora es una realidad, y se comunica que desaparecerá la impresión en papel y que la revista estará a disposición en formato electrónico en ambas lenguas (español e inglés).

En la actualidad, los nuevos avances científicos y tecnológicos demandan una rápida difusión en beneficio de necesidades específicas. La publicación electrónica ha resultado un vehículo eficiente de diseminación de contenidos, ya que resulta ser uno de los principales medios de comunicación de las comunidades científicas, facilitando el intercambio entre pares, desde distintos puntos geográficos.

La publicación electrónica requiere medios de comunicación cada vez más eficientes y también mayores capacidades para su consulta. Internet favoreció la evolución de la publicación electrónica al mismo tiempo que se desarrollaban las redes de telecomunicaciones; en su momento, otras tecnologías permitieron ampliar su cobertura, como en el caso de los CD-ROM, que llegaron a ser el medio por excelencia de distribución de información electrónica antes de la irrupción de Internet.

Conforme se consolidaba, la publicación electrónica vio nacer variados recursos de información: revistas electrónicas, libros electrónicos, boletines electrónicos, entre otros, y las comunidades académicas comenzaron a ser usuarias asiduas de dichos recursos.

## VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA REVISTA ELECTRÓNICA<sup>3</sup>

La conformación de la revista electrónica tiene mucho que ver con la arquitectura de la información de la publicación, de ahí que se pueda tener mayor o menor interacción con el documento. Sin embargo, la publicación como tal presenta ventajas que a continuación se enlistan:

- Preserva documentos raros y frágiles, sin limitar el acceso a quienes deseen consultarlos.
- Facilita la transmisión mediante redes telemáticas.
- Posibilita el acceso a muchos usuarios simultáneamente.
- Ofrece una solución al problema del espacio físico para el almacenamiento.
- Disminuye los costos de edición y de distribución al utilizar los medios electrónicos para la transmisión de la información.
- Permite búsquedas en el texto completo.
- Facilita el acceso instantáneo sin necesidad de desplazamiento.
- Proporciona enlaces a otros recursos relacionados, como películas y animaciones, que facilitan la expresión de ideas difíciles de plasmar en un formato impreso.
- Establece una relación cercana entre autores y lectores, por correo electrónico, favoreciendo la comunicación científica.
- Permite la publicación inmediata, a partir de un régimen de edición continua.
- Posibilita incorporar correcciones y comentarios hechos por los lectores.

- Disminuye los costos en el consumo de papel, ya que se hacen copias impresas sólo de los artículos que realmente son de interés, favoreciendo así la ecología.

Adicional a los puntos anteriores, podemos agregar más características que las nuevas tecnologías aportan en dispositivos electrónicos; tal es el caso de los teléfonos digitales inteligentes o equipos PDA, en los que se puede guardar la colección completa de uno o varios títulos.

La naturaleza de la publicación electrónica elimina muchos de los pasos de la publicación impresa en la relación entre editores/proveedores y la biblioteca: costos de impresión, encuadernación, empaque, distribución, transporte, tarifa postal y almacenamiento.

Al igual que se observan las ventajas, también se presentan algunas desventajas de la publicación electrónica:

- Inversión inicial considerable, aunque a largo plazo resulta más económica.
- Incomodidad de la visualización en pantalla, aunque el formato PDF es un avance en este sentido.
- Altos costos de suscripción a la publicación.
- Barrera idiomática en nuestros países, toda vez que los recursos son en su mayoría en idioma inglés.
- Se requiere conexión a Internet, con costos adicionales relativos a la infraestructura de telecomunicaciones.

Ante la actitud de los editores comerciales en el mercado de la información, han comenzado a surgir otras iniciativas, entre ellas las de «acceso abierto» (*Open Access [OA]*). Dado su impacto, se sugiere contemplar una serie de definiciones al respecto. La iniciativa OA representa un nuevo modelo de publicación académica desarrollada para investigadores libres y bibliotecas. Surge como una reacción a las limitaciones impuestas por los incrementos excesivos de los costos de las suscripciones de las revistas arbitradas, particularmente en ciencias y medicina. Mediante la ruptura del monopolio de los editores sobre la distribución de la investigación científica, el OA permite el acceso a la información científica de manera más equitativa y tiene la ventaja adicional de permitir al autor mantener los derechos de autor de su obra.

La revista de acceso abierto (*Open Access Journal*) es una publicación periódica, de carácter académico, que ofrece el texto completo de los artículos que publica de manera libre y universal en Internet, depositándolos inmediatamente y sin ninguna clase de restricción en un repositorio de acceso abierto ampliamente reconocido, como es el caso de GAMO.

El factor de impacto de una revista es el número de veces que se cita por término medio un artículo publicado en una revista determinada. Se trata de un instrumento para comparar revistas y evaluar la importancia relativa de una revista dentro de un mismo campo científico. Thomson ISI se encarga de analizar las revistas con este fin, por lo que este proyecto pretende consolidar este aspecto.

A partir de este número de GAMO, también hemos hecho algunos cambios en el comité editorial, enriqueciéndolo con destacados líderes de opinión nacionales e internacionales, que seguramente, con su experiencia editorial, contribuirán a la mejor selección de artículos, ya que, por fortuna, recibimos textos de gran calidad y en una cantidad considerable, lo que nos da la oportunidad de escoger.

Así, la SMEO, en esta nueva etapa, ha establecido un convenio con Permanyer, una editorial médica fundada en Barcelona en el año 1973. Actualmente cuenta con oficinas en España, Suiza, México, Brasil y Portugal, y tiene presencia

comercial en más de 25 países. Permanyer está especializada en publicaciones médicas periódicas de revisión por pares y cuenta con sistemas y canales propios para la edición en inglés y español, entre otros idiomas, así como para su posterior difusión electrónica e indexación de contenidos en los principales sistemas de indexación global, como PubMed, Medline y Thomson Reuters, entre otros.

La gestión de los manuscritos se lleva a cabo mediante un proceso electrónico con un *software* personalizado que ofrece la editorial, en el que los autores someten a revisión los manuscritos, y el sistema conecta a editores y revisores para el seguimiento del artículo hasta su autorización para publicar, permitiendo diversas revisiones y actualizaciones del manuscrito hasta su aceptación. Una vez aprobado por los editores, la editorial realiza la revisión del texto con altos estándares de calidad de acuerdo a la normativa del *International Committee of Medical Journal Editors* y publica los artículos para su indexación tanto de forma impresa como electrónica en el portal de la revista que la misma editorial provee.

Cuenta con la infraestructura electrónica necesaria para proveer y mantener en funcionamiento los sitios web para revistas científicas y tiene una amplia experiencia en la indexación de revistas científicas en los diferentes sistemas internacionales de recuperación de información y sistemas bibliométricos, como por ejemplo Thomson-Reuters, Medline, PubMed, etc.

Permanyer obtuvo la certificación ISO 9001 en el año 2000 para la acreditación de calidad en publicaciones científicas, que renueva cada año mediante auditorías puntuales en compromiso con la calidad final de las publicaciones. Esta empresa tiene presencia en México desde el año 2005 y en la actualidad edita revistas de referencia que cumplen con los estándares internacionales de calidad para las publicaciones médico-científicas.

Estimado lector, la SMeO y la GAMO trabajan para evolucionar y constituir una opción atractiva para los investigadores y los potenciales usuarios, que nos consultan en español y/o inglés, y así poder ofrecer un mejor servicio para la comunidad oncológica de México y de todo el mundo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jennings AG. Research or re-search? Why we should read old and foreign literature. *Ann R Coll Surg Eng.* 1994;76(5 Suppl):236-7.
2. Ren S, Liang P, Zu G. The challenge for Chinese scientific journals. *Science.* 1999;286(5445):1683.
3. Travieso Aguiar M. Las publicaciones electrónicas: una revolución en el siglo XXI. *Acimed.* Marzo-abril de 2003. Vol. 11, n.o 2. [Internet] Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/aci/vol11\\_2\\_03/aci010203](http://www.bvs.sld.cu/revistas/aci/vol11_2_03/aci010203).
4. Reitz JM. ODLIS: Online Dictionary for Library and Information Science. Wesport, Washington: Libraries Unlimited. Disponible en: [http://www.abc-clio.com/ODLIS/odlis\\_A.aspx](http://www.abc-clio.com/ODLIS/odlis_A.aspx).



## EDITORIAL

# La genética como herramienta en la práctica diaria oncológica

Herber García-Castillo<sup>1,\*</sup> y Francisco Javier Ochoa-Carrillo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dirección Médica, *Life in Genomics*; <sup>2</sup>Departamento de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México, México

Recibido el 11 de diciembre de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017  
Disponible en Internet el 10 de julio de 2017

La consulta de oncología se enriquece con la genética, una nueva ciencia que está revolucionando la práctica clínica oncológica, contribuye con elementos para entender la fisiopatología del cáncer y permite un manejo, diagnóstico y tratamiento integral del paciente, desde el conocimiento de nuevos blancos terapéuticos, pasando por la integración de nuevos diagnósticos clínicos de cáncer hereditario, hasta el pronóstico y tratamiento de cánceres esporádicos.

Actualmente hay una gran cantidad de estudios y herramientas genéticas disponibles: test para cáncer hereditario, estudios de expresión para la predicción de metástasis, farmacogenética, microarreglos, hibridación genómica comparativa, etc., pero ¿en qué consisten estos estudios?, ¿en qué caso hay que pedirlos?, ¿cuáles son los pacientes candidatos?, ¿es mejor pedir estudios individuales o paneles de genes?, ¿qué requerimientos deben tener los laboratorios que hagan estas pruebas?, ¿en qué casos se debe pedir una interconsulta con genética? Éstas y otras preguntas son las que se hace el oncólogo en el momento de enfrentarse a la decisión de prescribir un estudio genético.

Estos cuestionamientos no son fáciles de responder, y muchos de ellos requieren un conocimiento de las bases de la genética clínica y de los temas específicos en los que se aplica ese conocimiento. A partir de esta edición comenzamos una serie de artículos bimestrales, con el fin de actualizar a los oncólogos en la aplicación de la genética a la consulta oncológica. Empezamos con el artículo de la revista de esta edición llamado «Conceptos básicos de genética clínica para la práctica oncológica». Al igual que cualquier otra especialidad, la genética clínica maneja su propia terminología,

que en algunos casos puede ser lejana para el oncólogo. Este artículo introduce este mundo con un lenguaje sencillo y ejemplos didácticos para su comprensión.

Trataremos con más profundidad en siguientes números temas de asesoramiento genético, alteraciones genéticas en el cáncer, biomarcadores en oncología, recomendaciones internacionales para la utilización de pruebas genéticas en la práctica oncológica, síndromes de cáncer hereditario, genes versus paneles, farmacogenética, pruebas de expresión genética, valoración y manejo del riesgo en el cáncer de mama y colon hereditario, cirugía profiláctica y abordajes quirúrgicos con base en estudios moleculares, costo-efectividad en el manejo del cáncer hereditario, visión del paciente y abordaje de equipos interdisciplinarios en el manejo del cáncer hereditario.

Hay varios ejemplos de la utilidad de la genética en la práctica oncológica. En los últimos años han cambiado los medicamentos que se usan en oncología con base en el conocimiento de las vías moleculares y biomarcadores (moléculas específicas que se sobreexpresan en el cáncer)<sup>1</sup>, los cuales tienen un gran valor en la predicción de la respuesta a la terapia y han cobrado relevancia en la práctica oncológica diaria, como el uso de HER2 o EGFR, beneficiando a un gran subgrupo de pacientes en los últimos años (Tabla 1).

Actualmente en oncología hay más de 50 fármacos con biomarcadores genéticos que están incorporados en las descripciones e insertos de fármacos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA). Dentro de esta lista hay algunos fármacos que se prescriben especialmente cuando se encuentra una alteración genética; es el caso del tratamiento

\*E-mail para correspondencia: herbertgarcia@lifeingenomics.com (H. García-Castillo)

**Tabla 1.** Biomarcadores de uso frecuente en oncología

Aprobación FDA	Cáncer	Pacientes beneficiados	Fármaco	Biomarcador
Noviembre de 2004	CA pulmón	15%	Erlotinib	EGFR
Abril de 2003	Leucemia mieloide crónica	95%	Imatinib	BCR-ABL
Septiembre de 1998	CA mama	15-20%	Trastuzumab	HER2

CA: Cáncer; FDA: Food and Drug Administration

**Tabla 2.** Indicación o contraindicación en fármacos aprobados por la FDA de acuerdo a la presencia de mutaciones

Fármaco	Tipo de cáncer	Gen	Mutación	Implicación
Afatinib Erlotinib Gefitinib Osimertinib	Cáncer pulmonar de células no pequeñas metastásico	<i>EGFR</i>	Deleción de exones 19 y 21 (L858R) T790M	Indicación
Cobimetinib Dabrafenib Pembrolizumab Trametinib Vemurafenib	Melanoma metastásico	<i>BRAF</i>	V600E/K	Indicación
Olaparib	Cáncer de ovario avanzado	<i>BRCA1/2</i>	Mutaciones de línea germinal (heredadas)	Indicación
Cetuximab Panitumumab	Cáncer colorrectal metastásico	<i>KRAS</i>	Deleción de exones 2, 3 y 4 (codones 12, 13, 59, 61, 117 y 147)	Contraindicación

del cáncer pulmonar de células no pequeñas con afatinib, erlotinib, gefitinib y osimertinib; de la quimioterapia en el melanoma metastásico con cobimetinib, dabrafenib, pembrolizumab, trametinib y vemurafenib, y del tratamiento del cáncer de ovario avanzado con olaparib. Por el contrario, algunas mutaciones son una contraindicación para la prescripción de ciertos medicamentos, como cetuximab o panitumumab<sup>2</sup> (Tabla 2).

Cada vez es más frecuente el uso de paneles de expresión génica como MammaPrint® y OncotypeDx® en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos con el fin de discernir entre pacientes que se pueden beneficiar de la quimioterapia adyuvante y pacientes no la requieren.

MammaPrint® es un estudio de expresión de 70 genes que utiliza tecnología de microarreglos, requiere tejido congelado y se utiliza en pacientes con cáncer de mama en estadios I y II con ganglios negativos o con ganglios positivos de 1-3, para identificar a las pacientes que se pueden beneficiar de la quimioterapia adyuvante con base en el riesgo genómico alto o bajo de recurrencia del cáncer a distancia a 5 y 10 años. El estudio prospectivo MINDACT, que sigue a una cohorte de más de 6,000 pacientes, ha encontrado que las pacientes de alto riesgo clínico y bajo riesgo genómico posquirugía y sin quimioterapia tienen una supervivencia a cinco años sin metástasis a distancia del 94.7% (intervalo de confianza [IC] 95%: 92.5-96.2)<sup>3</sup>.

OncotypeDx® es un estudio de expresión de 21 genes que incluye ER, PR, HER2 y Ki67 en cáncer de mama para mujeres positivas para ER y negativas para HER2, negativas para ganglios. La tecnología empleada es una reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) que requiere tejido embebido en parafina. Las pacientes se

clasifican de acuerdo a un score de recurrencia para identificar a las que se benefician de una quimioterapia adyuvante: las pacientes con score de 0-10 son asignadas a recibir terapia endocrina, a las que tienen un valor mayor a 26 se les da quimioterapia y terapia endocrina, y las pacientes con un score de entre 11 y 25 quedan en un grupo indefinido, debido a que no se ha definido el beneficio de la quimioterapia en su caso. Este perfil de expresión se considera un predictor de la eficacia del tamoxifeno y de la quimioterapia adyuvante. El estudio prospectivo TAILORx, realizado en más de 10,000 pacientes, mostró que el 15.9% de las pacientes pertenecían al grupo de 0-10 de riesgo de recurrencia, recibieron únicamente terapia endocrina y tuvieron una tasa de supervivencia libre de enfermedad invasiva a cinco años del 93.8% (IC 95%: 92.4-94.9)<sup>4</sup>.

Además de como herramienta para la prescripción de quimioterapia, los estudios genéticos se aplican en pacientes con cáncer hereditario, y esta aplicación constituye un campo muy interesante. Se estima que el 5-10% de los cánceres son hereditarios, y su manejo clínico es diferente al de un cáncer esporádico.

Por ejemplo, en el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario positivo para la mutación en *BRCA* el riesgo de presentar cáncer de mama y/o cáncer de ovario ocurre hasta en el 41-90% de los casos, y también se presenta un aumento de la recurrencia en el cáncer de mama contralateral hasta del 32% a los 10 años y del 44% a los 70, por lo que se recomienda la mastectomía bilateral en pacientes de reciente diagnóstico y, debido al riesgo de cáncer de ovario de hasta el 44% a los 70 años, se recomienda la salpingooforectomía reductora del riesgo después de los 35 años con paridad satisfecha. Estos procedimientos ayudan a reducir

el riesgo de cáncer de mama y ovario un 95 y un 90%, respectivamente<sup>5</sup>. Cabe señalar que algunas pacientes no prefieren la opción de las cirugías reductoras de riesgo, por lo que la vigilancia estricta con estudios de imagen y marcadores séricos semestralmente es la opción. En la actualidad está disponible el fármaco olaparib para pacientes con cáncer de ovario avanzado positivo a mutación heredada en los genes BRCA y se encuentran en estudio en fase III fármacos inhibidores de la poli-ADP-ribosa polimerasa para el cáncer de mama positivo a BRCA.

Los criterios clínicos en el cáncer hereditario cada vez son menos rigurosos como método de tamizaje primario para incluir el mayor número de pacientes candidatos a estudios genéticos. En el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, los criterios del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) incluyen, entre otras, pacientes con cáncer de mama antes de los 45 años, con cáncer de ovario a cualquier edad, con cáncer de mama triple negativo antes de los 60 años, dos cánceres en la familia del espectro (de ovario, tubárico, de próstata, de páncreas y de peritoneo)<sup>5</sup>.

Hay disponibles estudios en genes de alta penetrancia como BRCA, pero también hay paneles de varios genes, de hasta 30 o más genes relacionados con cáncer hereditario. El clínico debe conocer el grado de penetrancia de los diversos genes en cáncer hereditario y los diagnósticos diferenciales para saber si es conveniente prescribir un panel genético; no todos los resultados son clínicamente accionables.

La genética es una ciencia fascinante y muy prometedora para la oncología. Ilustramos algunas de las aplicaciones relevantes de la genética en la práctica oncológica diaria, y en números posteriores se complementará la información proporcionada. Empezamos en esta edición con las bases de la genética clínica en el artículo titulado «Conceptos básicos de genética clínica para la práctica oncológica»; esperamos que sea de su interés y contribuya a actualizar la práctica clínica actual.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferté C, André F, Soria JC. Molecular circuits of solid tumors: prognostic and predictive tools for bedside use. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(7):367-80.
2. US Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels. [Internet] Consultado el 15 de enero de 2017. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>.
3. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(8):717-29.
4. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2005-14.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, 2017. [Internet] Consultado el 15 de enero de 2017. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).



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

www.gamo-smeo.com



ARTÍCULO ORIGINAL

## Uso de ipilimumab en pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico: experiencia de tres años en un hospital privado de la Ciudad de México

Christian Patricio Camacho-Limas<sup>1,\*</sup>, Guillermo Olivares-Beltrán<sup>1</sup>, Raquel Gerson-Cwilich<sup>2</sup>, Alberto Villalobos-Prieto<sup>1</sup>, María del Ángel Góngora-Jurado<sup>3</sup> y Alain Sánchez-Rodríguez<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Oncología Médica; <sup>2</sup>Cancer Center; <sup>3</sup>Departamento de Patología Clínica y <sup>4</sup>Medicina Interna, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México

Recibido el 31 de agosto de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017  
Disponible en Internet el 10 de julio de 2017

### PALABRAS CLAVE

Melanoma;  
Ipilimumab;  
Inmunoterapia

**Resumen** **Objetivos:** El ipilimumab es un anticuerpo para el tratamiento del melanoma metastásico actualmente poco accesible para la mayoría de los centros oncológicos en México; por esta razón se realizó un análisis descriptivo en el Hospital ABC, uno de los pocos centros a nivel nacional con el uso de este fármaco. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional de tres años, con el objetivo general de describir el curso clínico de los pacientes tratados con ipilimumab y el objetivo específico de realizar un análisis de la supervivencia global (SG). Se analizaron variables demográficas, diagnósticas, terapéuticas y clínicas. La respuesta se evaluó de acuerdo a los criterios de respuesta inmunológica de Wolchok. **Resultados:** Se incluyeron 13 pacientes, 53% (7/13) mujeres y 46% (6/13) varones, con una mediana de edad al diagnóstico de 54 años. El tiempo total de seguimiento de la población tuvo una mediana de 18 meses. Todos los pacientes fueron tratados con ipilimumab 3 mg/kg cada tres semanas por cuatro sesiones. La SG y la supervivencia libre de progresión (SLP) tuvieron una mediana de 18 (rango intercuartilar [RIQ]: 8-24) y 5 (RIQ: 4-24) meses, respectivamente. **Conclusiones:** En este análisis de cohorte transversal se corroboró lo publicado hasta el momento acerca del tratamiento con ipilimumab para el melanoma metastásico o recurrente: una tasa de respuesta del 23%, teniendo como característica fundamental la duración de la respuesta de más de 28 meses hasta el seguimiento actual de los pacientes que muestran respuesta objetiva con el empleo de ipilimumab. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [dr.camacholimas@gmail.com](mailto:dr.camacholimas@gmail.com) (C.P. Camacho-Limas)

<http://dx.doi.org/10.24875/j.gamo.17000023>

1665-9201 / © 2017 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUCCIÓN

El melanoma representa el 4% de todos los tumores malignos de la piel, pero es el responsable del 80% de las muertes por este tipo de tumores. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel (95%) y menos frecuentemente (5%) en las mucosas (oral, del tubo digestivo, genital), la retina o las meninges. Aproximadamente el 3% de pacientes desarrollan melanomas ocultos (enfermedad metastásica sin evidencia de tumor primario)<sup>1</sup>.

## Epidemiología

En todo el mundo cada año se diagnostican cerca de 160,000 casos nuevos de melanoma. De acuerdo con el reporte de la Organización Mundial de la Salud, cada año ocurren cerca de 57,000 muertes relacionadas con este tipo de cáncer, y en los últimos años ha existido un crecimiento exponencial de los casos de melanoma.

El incremento de la incidencia afecta a todas las edades y sólo es superado por los cánceres de hígado y de tiroides. Esta elevada incidencia ha generado una alarma social y médica que obliga a tener un abordaje multidisciplinario, orientado fundamentalmente a la prevención.

## El melanoma en México

Debido a que es una enfermedad que se manifiesta más frecuentemente en individuos de piel blanca, en México no se tienen reportes exactos de la enfermedad. La Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) reporta que en México es evidente el aumento de esta neoplasia, con una evolución de casi el 500% en los últimos años. Es de esperar que estas tendencias continúen hasta el año 2020, lo que ocasionará que este tipo de cáncer cada vez sea más frecuente.

En nuestro país es común que los pacientes con tumores de la piel, especialmente los que padecen melanoma, acudan al hospital en etapas muy avanzadas, lo que ocasiona que en gran parte de los casos ya no sean candidatos al tratamiento por un deterioro importante de su estado funcional.

El melanoma es una entidad oncológica heterogénea que se distingue por cuatro tipos histopatológicos: acral lentiginoso, nodular, de extensión superficial y lentigo maligno. En México el tipo que más ocurre es el melanoma acral lentiginoso. Su manifestación clínica y su distribución étnica lo diferencian comúnmente del melanoma de extensión superficial, el tipo de melanoma más común en los países caucásicos.

El melanoma acral lentiginoso es el melanoma que más frecuentemente ocurre en la población de piel oscura, que corresponde a los fenotipos de piel III y IV, los más prevalentes en la población mexicana.

El melanoma acral lentiginoso puede manifestarse en la piel subungueal, plantar y palmar, zonas que están poco expuestas a la luz solar y que están protegidas de la radiación ultravioleta (UV) por una capa gruesa de estrato córneo. Por esta razón, es poco probable que la radiación UV desempeñe una función importante en la patogenia del melanoma acral lentiginoso<sup>2</sup>.

## Factores epidemiológicos y de riesgo asociados al melanoma

### Edad

Puede aparecer a cualquier edad. Aunque cada vez se diagnostica en gente más joven, la mayor frecuencia se concentra en la edad media de la vida. El 41% de los melanomas se diagnostican antes de los 55 años. A partir de los 70 son más frecuentes el tipo nodular y el lentiginoso acral (58%), mientras que en jóvenes predomina la extensión superficial (74%).

También parece que hay una correlación entre la edad y el grosor: los pacientes ancianos tienen un índice de Breslow mayor que los jóvenes.

### Sexo

Es ligeramente más frecuente en las mujeres, en las que predomina en las extremidades inferiores y las zonas de mayor exposición al sol, y, en general, tiene mejor pronóstico que en los varones.

### Factor racial

Existe una mayor incidencia en personas rubias, pelirrojas y de ojos claros (piel de tipos I y II).

El fototipo es la capacidad de adaptación de la piel al sol que tiene cada persona desde que nace, es decir, el conjunto de características que determinan si una piel se broncea o no, y cómo y en qué grado lo hace.

Fitzpatrick hizo una clasificación de seis fototipos. Los individuos con fototipo I tienen una piel blanca lechosa, ojos azules, cabello rojizo y pecas en la piel. Los de fototipo II son individuos de piel blanca, ojos azules, rubios y con pecas. Los de fototipo III son las razas caucásicas europeas que habitualmente no están expuestas al sol. Los individuos de fototipo IV son de piel morena o ligeramente amarillada, con pelo y ojos oscuros (mediterráneos, mongólicos y orientales). Los de fototipo V son individuos de piel amarillada (amerindios, indostánicos, árabes e hispanos). Y los de fototipo VI son personas de piel negra.

Los pacientes de raza negra tienen una incidencia 10 veces menor que los de raza blanca, y en estos individuos las localizaciones más frecuentes son las palmas de manos, las plantas de los pies, las mucosas y los ojos, lo que señala la importancia de la pigmentación como protección frente al melanoma.

### Presencia de nevus

La existencia de un número elevado de *nevus* se correlaciona con mayor probabilidad de padecer melanoma, sobre todo si existen *nevus* atípicos.

Los *nevus* congénitos gigantes también son de mayor riesgo, sobre todo si se localizan en regiones paravertebrales. No obstante, el melanoma se desarrolla de *novo* en el 75% de los casos y en el 25% se desarrolla sobre un *nevus* preexistente.

La existencia previa de un melanoma incrementa en 70 veces el riesgo de desarrollar un nuevo melanoma.

Las personas que presentan más de 50 *nevus* melanocíticos comunes tienen un factor de riesgo 3 veces superior al de la población normal y las que presentan más de 100 *nevus* tienen 7.6 veces más riesgo de desarrollar un melanoma.

Los *nevus* melanocíticos congénitos gigantes tienen un riesgo de transformación maligna del 6-8% y generalmente desarrollan melanoma antes de los 10 años de edad del paciente.

Los *nevus* melanocíticos congénitos pequeños no parecen presentar un riesgo aumentado.

Los *nevus* melanocíticos atípicos son un marcador de riesgo de desarrollar melanoma; en estos casos, el riesgo de melanoma varía de 2 a 28 veces, dependiendo del número de *nevus*.

### Factores genéticos

Siempre que hay historia familiar de melanoma, existe un riesgo hasta 12 veces superior.

En la actualidad se conocen dos genes de susceptibilidad para el melanoma: *CDKN2A* (p16), localizado en el cromosoma 9, y *CDK4*, localizado en el cromosoma 14.

El 20% de familias con melanoma presentan mutaciones en *CDKN2A*. El desarrollo de melanoma familiar asociado a estas mutaciones probablemente representa menos del 1% de los casos de melanoma<sup>3</sup>.

### Luz solar y situación demográfica

Existe una relación directa entre la exposición solar y la incidencia de melanoma, por lo que es más frecuente en zonas cercanas al ecuador. Sin embargo, para considerar la relación luz solar-melanoma, es necesario que el paciente haya tenido tres o más quemaduras solares, con ampollas, antes de los 20 años.

Tampoco existen dudas de que la radiación UV es un factor de riesgo para los *nevus* y el melanoma. Todas las longitudes de onda tienen peligro, pero especialmente las que están entre 290 y 320 nm.

Las personas que usan bronceado artificial reciben el doble de irradiación que aquéllas que se exponen a la luz solar en la playa al mediodía y en verano.

También hay mayor prevalencia entre aquellas personas que tienen exposiciones solares intermitentes e intensas.

### Inmunodepresión

Hay mayor riesgo de tener melanoma en pacientes con leucemias, linfomas, trasplantes de órganos, infección por VIH o cualquier otra situación de inmunosupresión patológica o medicamentosa<sup>4</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico del melanoma se basa en el reconocimiento de las características clínicas de las formas del melanoma, es decir, en el reconocimiento e identificación de la transformación de un *nevus* preexistente, por el crecimiento asimétrico, los bordes imprecisos y la coloración abigarrada con áreas negras y áreas menos pigmentadas y azuladas que representan áreas de regresión.

Los siguientes signos se consideran de sospecha en una lesión pigmentada: asimetría (A), bordes imprecisos (B), color cambiante (C), diámetro superior a los 6 mm (D), elevaciones papulosas en la superficie del *nevus* (E), antecedentes familiares (F), grosor diferente en distintas zonas del *nevus* (G) y presencia de hemorragia (H).

Cuando existen *nevus* previos, la observación de cambios en éstos también ha de alertar sobre la existencia de melanoma. Los cambios más iniciales son: presencia de cambios en su coloración, prurito, aumento de tamaño y desarrollo de satélites. En lesiones más evolucionadas puede observarse la aparición de hemorragia y/o ulceración<sup>5,6</sup>.

Además del examen clínico, la realización de una dermatoscopia mediante dispositivos de aumento o mediante el análisis digital computarizado de las lesiones pigmentadas ha aumentado la sensibilidad en el diagnóstico de las lesiones sospechosas de melanoma<sup>7,8</sup>. Etapa Clínica (Tabla 1)<sup>9</sup>.

Tabla 1. Sistema de estadificación del melanoma

Estadificación clínica	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
CII	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0
III	Cualquier T	N>N0	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1
Clasificación patológica			
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
IIC	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0
IIIA	T1-4a	N1a	M0
	T1-4a	N2a	M0
IIIB	T1-4b	N1a	M0
	T1-4b	N2a	M0
IIIC	T1-4a	N1b	M0
	T1-4a	N2b	M0
	T1-4a	N2c	M0
	T1-4b	N1b	M0
	T1-4b	N2b	M0
	T1-4b	N2c	M0
IV	Cualquier T	N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

## Factores moleculares y marcador sérico

Los factores clínico-patológicos en la actualidad constituyen la base para la atención clínica. A pesar de la identificación de los numerosos factores descritos anteriormente, sigue existiendo una amplia heterogeneidad de supervivencia dentro de las etapas clínicas.

Varias mutaciones genéticas se han asociado con el pronóstico, incluyendo ERBB3, AKT, MITF, PTEN, BCL2 y NCOA3, pero su valor pronóstico no se ha esclarecido.

El marcador sérico que ha sido plenamente aceptado por su valor pronóstico es la lactato deshidrogenasa (LDH): los niveles altos de LDH se han asociado recientemente con pobre supervivencia y en un análisis multivariado en pacientes con melanoma avanzado fue el único marcador tumoral que se asoció significativamente con el resultado<sup>10</sup>. Estos hallazgos llevaron a la incorporación de la LDH a los criterios de estadificación de los pacientes con enfermedad metastásica.

En los pacientes con melanoma delgado, la tasa general de positividad del ganglio centinela es de aproximadamente el 5%, lo que ha dado lugar a un importante debate en relación con las indicaciones adecuadas para el procedimiento en estos pacientes<sup>11</sup>.

## El cáncer y la respuesta inmune

El sistema inmune humoral es capaz de producir anticuerpos suficientemente diversos para reconocer más de 10,000 millones de antígenos extraños con objetivos tan diversos como microorganismos patógenos y células tumorales.

Después de la unión al antígeno, la función efectora del anticuerpo está mediada por lo siguiente:

- Fijación del complemento.
- Unión al receptor Fc que conduce a la desgranulación de los neutrófilos.
- Participación de otras células inmunes con función citotóxica.
- Anticuerpo dependiente de la citotoxicidad celular (ADCC) o prevención de la unión del antígeno a la adhesión o moléculas de señalización.

Estos acontecimientos a su vez pueden promover una variedad de funciones reguladoras que modulan la respuesta inmune, incluidas la conmutación de inmunoglobulina de clase, la liberación de citocinas, la memoria de células B y la regulación de retroalimentación que influye en el aumento o la supresión inmunes.

La adaptabilidad y la diversidad de este sistema son cuidadosamente reguladas, y las células B que producen anticuerpos que se unen a la fracción libre del antígeno son eliminadas.

Una respuesta efectiva de las células T requiere dos señales: un antígeno en una célula presentadora de antígenos (APC) se une al receptor de células T en una célula T y una molécula en la célula T, llamada CD28, interactúa con otra molécula en la APC, llamada B7. Esta doble señal ayuda a garantizar que las células T atacarán a los antígenos, y no al tejido sano. Como medida para proteger las células sanas y minimizar la activación no específica de las células T, el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), una molécula expresada en la superficie de las células T activadas, puede detener la activación de las células T conjugándose con la molécula B7, en lugar de con la molécula CD28.

Esta función, que también puede desactivar las células T, es una importante barrera para la inmunoterapia antitumoral.

Para que el sistema inmune pueda montar una respuesta eficaz contra el cáncer, debe ocurrir una serie de eventos sistematizados. La base de esta respuesta inmune ha sido descrita elegantemente por los Dres. Chen y Mellman como un «ciclo de cáncer inmunidad».

El descubrimiento de los CTLA-4 y su función crucial en la inhibición de la función efectora de las células T proporcionó la primera indicación de que las señales negativas podrían regular la tolerancia de las células T.

El valor de este enfoque ha sido traducido en numerosas ocasiones en la medicina clínica para proporcionar agentes que interactúen con el sistema inmune.

## El sistema inmune en el melanoma

Los anticuerpos terapéuticos se han utilizado en la atención médica y la investigación durante décadas, pero en los últimos 15 años se han convertido en algo común en el manejo oncológico.

La mayoría de estos anticuerpos monoclonales son antagonistas y fueron diseñados para bloquear un antígeno de la proteína de interés o para inducir ADCC.

Un conocimiento de rápida expansión de los receptores y las vías que regulan las células T, las células asesinas naturales y las APC ha identificado los objetivos a los que se ha dirigido a la generación actual de anticuerpos terapéuticos contra el melanoma.

Las vías de las células T que han sido más ampliamente estudiadas para el desarrollo de anticuerpos terapéuticos en el cáncer son los puntos de control de células T conocidos como CTLA-4 (se designa como CD152) y muerte programada 1 (PD-1) (se designa como CD279).

Un ensayo pivote de ipilimumab, un anticuerpo monoclonal humano contra CTLA-4, en pacientes con melanoma metastásico mostró una mejoría significativa en la mediana de SG, de 10 meses, en comparación con los 6,4 meses de los pacientes control (*hazard ratio* [HR] para la muerte: 0.68;  $p < 0.001$ ), lo que llevó a la primera aprobación de este agente en EE.UU. en 2011.

El análisis de los resultados de supervivencia a largo plazo ha sido prometedor; los datos obtenidos de 4,846 pacientes que recibieron ipilimumab en 12 estudios como parte de un ensayo clínico o un programa de acceso expandido mostraron una meseta en la supervivencia a partir de unos tres años después del tratamiento para el 21% de los pacientes, y continuó por hasta 10 años en algunos pacientes<sup>13</sup>.

## TRATAMIENTO DEL MELANOMA

El diagnóstico precoz es esencial para la curación del melanoma. En cuanto al tratamiento, básicamente son tres las opciones: quirúrgica, tratamiento adyuvante y tratamiento del melanoma metastásico.

### Tratamiento quirúrgico

La extirpación del melanoma cuando está limitado a la epidermis y no sobrepasa la membrana basal supone una

supervivencia del 100%. Cuando el melanoma rompe la membrana basal e inicia su fase de crecimiento vertical, el pronóstico empeora y debe realizarse un tratamiento del tumor primitivo, de la afectación ganglionar y de las metástasis si están presentes.

El tratamiento quirúrgico inicial consiste en la extirpación amplia hasta la fascia muscular, con un margen de 1-3 mm de piel normal. Tras la biopsia-extirpación inicial, y una vez conocidos los datos básicos como el espesor de Breslow, se procede a una ampliación de la extirpación de entre 1 y 2 cm de margen. El objetivo de esta ampliación es reducir la posibilidad de recidiva tumoral y de enfermedad residual.

En cuanto a la afectación ganglionar, la presencia o no de metástasis linfáticas regionales en los pacientes con melanoma tiene un valor pronóstico y el riesgo de desarrollar metástasis linfáticas está en relación con el espesor del tumor primario, como ya se describió anteriormente.

Los tumores *in situ* no presentan riesgo, los delgados ( $\leq 1$  mm) tienen un riesgo bajo ( $< 5\%$ ) y los de espesor medio (1-4 mm) presentan un riesgo del 20-25% de tener metástasis ganglionares. En los pacientes en los que clínicamente por palpación se detecte la presencia de afectación ganglionar, debe realizarse la extirpación mediante una disección ganglionar terapéutica.

En los pacientes con riesgo de desarrollar metástasis linfáticas pero sin evidencias clínicas de esta afectación puede realizarse un vaciamiento ganglionar de la cadena linfática regional con el objetivo de extirpar las metástasis ganglionares presentes pero clínicamente ocultas, lo que se conoce como disección linfática electiva.

Sin embargo, la linfadenectomía electiva está prácticamente abandonada a favor de la extirpación del ganglio centinela. Sólo se completa la linfadenectomía si el ganglio centinela está afectado.

Para poder diferenciar entre los pacientes con afectación ganglionar clínicamente oculta y los pacientes sin metástasis linfática, se ha desarrollado la biopsia del ganglio centinela, que es la técnica más sensible y específica para la estadificación ganglionar, constituye el factor predictivo más importante para predecir la supervivencia y tiene un gran valor para la toma de decisiones terapéuticas.

La indicación de esta técnica es para melanomas de más de 1 mm o para aquéllos que, siendo de menos de 1 mm, cumplan alguno de los siguientes criterios: nivel de Clark mayor a III-V, presencia de mitosis, invasión vascular, satelitosis microscópica y ulceración o signos histológicos de regresión.

Más de la mitad de los pacientes con un tumor de más de 4 mm tienen afectación del área ganglionar<sup>11</sup>.

## Tratamiento adyuvante

La justificación del tratamiento adyuvante después de la cirugía se basa en el mal pronóstico en los pacientes de alto riesgo, con índices de recaídas del 50-80%. Se han utilizado muchos tipos de tratamientos: quimioterapia, inmunoterapia inespecífica (tratamiento con el bacilo de Calmette-Guérin), inmunoterapia activa específica, inmunoquimioterapia, perfusión de quimioterapia aislada en un miembro para melanomas de extremidades y radioterapia, pero ninguna de estas modalidades terapéuticas ha mejorado la supervivencia de los pacientes.

Los pacientes de alto riesgo (estadios IIB, IIC y III) deben ser valorados para el tratamiento adyuvante con altas dosis de interferón  $\alpha 2b$ , el único agente en la actualidad que ha demostrado una mejora en la supervivencia libre de enfermedad y la SG.

El esquema más utilizado en nuestro medio es el de dosis altas, que consiste en una inducción de interferón  $\alpha 2b$  a dosis de 20 millones/m<sup>2</sup> intravenosos (iv.) durante cinco días a la semana por cuatro semanas, seguido de un tratamiento de mantenimiento de interferón  $\alpha 2b$  a dosis de 10 millones/m<sup>2</sup> subcutáneos tres veces a la semana durante 48 semanas. Los efectos secundarios de este tratamiento no son inocuos (sólo completan el tratamiento el 60% de los pacientes en las mejores series): como toxicidad importante se han documentado astenia, síndrome pseudogripal, alteración de las enzimas hepáticas, depresión, mielosupresión, vitiligo, etc. La indicación se recomienda en pacientes con buen estado general y ausencia de comorbilidad significativa.

La radioterapia puede contribuir a reducir el número de recaídas locales. Se indica en casos de márgenes afectos, ganglios con invasión extraganglionar, más de cuatro ganglios afectos, tamaño del ganglio afecto superior a 3 cm o satelitosis.

## Tratamiento del melanoma recurrente o metastásico

### Quimioterapia

La dacarbazina (DTIC) se aprobó en 1970 con base en las tasas de respuesta general. En ensayos de fase III se reporta una tasa de respuesta general del 10-20% y se han observado respuesta completa (RC) en escasas ocasiones. No se ha demostrado el efecto en la SG en ensayos aleatorizados<sup>14</sup>.

La temozolomida, un alquilante oral, pareció tener efectos similares a la DTIC iv. en un ensayo aleatorizado de fase III, cuyo criterio de valoración primario fue la SG; sin embargo, dado que el ensayo se diseñó a fin de demostrar la superioridad de la temozolomida, lo que no se logró, el tamaño de la muestra no fue suficiente para probar la ausencia de inferioridad estadística.

### Terapia paliativa local

El melanoma que se metastatiza a áreas distantes con presencia de ganglios linfáticos se puede paliar mediante una linfadenectomía regional. Las metástasis aisladas de pulmón, tubo gastrointestinal, huesos o, algunas veces, cerebro se pueden paliar mediante una resección, con supervivencia ocasional a largo plazo<sup>15</sup>.

### Inhibidores de la transducción de señales

En los estudios hasta la fecha, se indica que los inhibidores tanto de BRAF como de MEK pueden tener un efecto considerable en la evolución natural del melanoma, aunque no parezcan ser curativos como fármacos únicos.

## ***INHIBIDORES DE BRAF***

En la actualidad, el tratamiento de la enfermedad diseminada tiene que ir precedido por la determinación de la mutación de BRAF V600E en el tejido tumoral.

Aproximadamente, el 50% de los melanomas cutáneos presentan activación de mutaciones en BRAF. Ello permite el tratamiento con inhibidores específicos de tirosina-cinasa, como el vemurafenib o el dabrafenib. Ambos fármacos son superiores a la quimioterapia clásica en la tasa de respuestas, el tiempo hasta la progresión y la SG. Se administran de forma oral todos los días: vemurafenib 960 mg cada 12 h y dabrafenib 150 mg cada 12 h.

Los inhibidores de MEK, como el trametinib o el cobimetinib, también son útiles para tratar el melanoma mutado en BRAF. Recientemente se ha demostrado que la combinación de un inhibidor de BRAF y uno de MEK es superior a cualquiera de ellos por separado, mejorando la supervivencia, por lo que la combinación se ha convertido en el tratamiento habitual del melanoma mutado en BRAF.

### **Vemurafenib**

Aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2011, demostró una mejora de la SLP y la SG en los pacientes con enfermedad irreseccable o avanzada. El vemurafenib es un fármaco clásico, inhibidor selectivo de cinasa V600E en BRAF, en presentación oral, y su indicación está limitada a los pacientes con mutación identificada mediante un examen aprobado por la FDA.

### **Dabrafenib**

Fármaco clásico, inhibidor selectivo de BRAF, en presentación oral, fue aprobado por la FDA en 2013; en el ensayo multicéntrico internacional BREAK-3 mostró una mejora en la supervivencia libre de progresión (SLP) cuando se comparó con la DTIC.

## ***INHIBIDORES DE MEK***

### **Trametinib**

Fármaco clásico, inhibidor selectivo de MEK1 y MEK2, en presentación oral, fue aprobado por la FDA en 2013 para pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutaciones V600E o K en BRAF.

## ***Terapia de transducción de señales combinada***

En 2014, la FDA aprobó de forma acelerada la combinación de dabrafenib y trametinib para los pacientes con melanomas irreseccables o metastásicos portadores de la mutación V600E o V600K en BRAF. La combinación demostró mejores tasas de respuesta duradera que el tratamiento con dabrafenib como fármaco único. Su aprobación completa está pendiente de los resultados de ensayos clínicos en curso en los que se demuestre el beneficio clínico en la SG<sup>16</sup>.

## ***Inhibidores de c-KIT***

Los datos preliminares indican que los melanomas mucosos o acrales con mutaciones activantes o amplificaciones de c-KIT pueden ser sensibles a una variedad de inhibidores de c-KIT. Se dispone de ensayos de fase II y III para pacientes con melanoma irreseccable en estadio III o IV que albergan una mutación en c-KIT<sup>17</sup>.

## **INMUNOTERAPIA**

Se han descrito diferentes estrategias en inmunoterapia:

- Inmunoterapia no personalizada, como los anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales (anti-CD19, CD20).
- Citocinas potenciadoras de respuestas antitumorales (interleucina 2, interferón alfa).
- Anticuerpos bloqueantes de receptores inhibitorios (PD-1, CTLA-4).

## **Antiantígeno 4 del linfocito T citotóxico: resultados clínicos**

### ***Ipilimumab***

El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal inmunoglobulina G1 totalmente humano que se une al receptor de CTLA-4 expresado en células T activadas.

A partir de estudios de ipilimumab en fase I y II se establecieron dosis biológicamente activas y tolerables. Estos primeros estudios también establecieron que los pacientes con melanoma avanzado tenían regresiones tumorales objetivas.

Se realizaron dos estudios en fase III aleatorizados con ipilimumab en pacientes con melanoma avanzado. El primer estudio se realizó en pacientes con melanoma metastásico y el criterio de elegibilidad para expresión de HLA-A\*0201 era para permitir la comparación de ipilimumab con una vacuna de péptido gp100 en el grupo control. Los péptidos específicos gp100 que componían la vacuna sólo se reconocen en el contexto de HLA-A\*0201. Los pacientes fueron asignados al azar a grupos de tratamiento en una proporción de 3:1:1 a ipilimumab (3 mg/kg iv. cada 3 semanas × 4 dosis) y vacuna gp100, monoterapia ipilimumab + placebo o gp100 monoterapia vacuna + placebo, respectivamente. Las tasas de respuesta objetiva fueron bajas, pero no hubo una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia en los pacientes que recibieron ipilimumab<sup>18</sup>.

A diferencia de la quimioterapia, en la que la regresión del tumor suele ser evidente en unas pocas semanas, la regresión del melanoma después del tratamiento con ipilimumab a menudo toma muchas semanas, y en ocasiones meses después de finalizar la terapia.

También se han reportado respuestas tardías a ipilimumab o una progresión rápida seguida de una regresión marcada (pseudoprogresión).

El reconocimiento de las diferencias marcadas en la cinética de la respuesta del tumor después de anti-CTLA-4 en comparación con la quimioterapia y otras inmunoterapias ha cambiado la práctica clínica.

**Tabla 2.** Resumen de los resultados a largo plazo de ipilimumab en el melanoma metastásico

	Schadendorf, et al.	Ascierto, et al.
Pacientes tratados	1,861	833
Mediana de supervivencia (meses)	11.4	7.2
Supervivencia a 1 año (%)	44	35
Supervivencia a 2 años (%)	28	20
Toxicidad relacionada con la inmunidad (%)	14	33

Estas observaciones han llevado a reglas alternativas de medición para evaluar la respuesta clínica, conocida como criterios de respuesta inmune relacionados, aunque hasta la fecha no existe un criterio validado<sup>19</sup>.

La FDA aprobó el ipilimumab en marzo de 2011 para los pacientes con melanoma metastásico o enfermedad irreseccable. Fue la primera aprobación de un medicamento que demostró un beneficio de supervivencia en un estudio aleatorizado en fase III para pacientes con melanoma avanzado no resecable o metastásico.

También están en curso estudios en fase III de ipilimumab en otras neoplasias malignas como el cáncer de próstata metastásico, incluyendo anticuerpos en puntos de control inmune<sup>20</sup> (Tabla 2).

### Tremelimumab

Es un anticuerpo monoclonal totalmente humano inmunoglobulina G2 (IgG2) que también ha sido probado en pacientes con melanoma, pero no ha sido aprobado hasta ahora por la FDA y otros organismos reguladores para la terapia del cáncer.

El tremelimumab tiene una vida media plasmática más larga que el ipilimumab (22 vs. 15.4 días), y el subtipo IgG2 tiene menos afinidad por la unión al receptor Fc  $\gamma$  en los macrófagos.

Los resultados de un estudio en fase III que comparaba tremelimumab (15 mg/kg iv. cada 90 días) versus DTIC o temozolomida en pacientes con melanoma metastásico no reportaron diferencias al comparar el tremelimumab con la quimioterapia en la respuesta objetiva (10.7 frente a 9.8%) o la SG (12.4 frente a 10.7 meses), pero la duración de la respuesta fue significativamente mayor con tremelimumab (35.8 frente a 13.7 meses)<sup>19,20</sup>.

### Antimuerte programada 1: resultados clínicos

El primer anti-PD-1 anticuerpo probado en pacientes con melanoma fue MDX-1106, una inmunoglobulina G4 (IgG4) plenamente humana, que ahora se conoce como nivolumab.

Este anticuerpo bloquea la interacción entre PD-L1 y PD-1 y también la interacción entre PD-1 y CD80 encontrado en células B y macrófagos cuya función normal es proporcionar una señal coestimuladora cuando se involucra CD28 en células T activadas<sup>21</sup>.

El nivolumab se comparó con la DTIC en un estudio aleatorizado con 418 pacientes con melanoma BRAF no mutado sin tratamiento sistémico previo. El grupo que recibió nivolumab (n = 210) tuvo una respuesta objetiva (40 frente a 13.9%), una supervivencia a un año (72.9 frente a 42.1%) y

una SLP (5.1 frente a 2.2 meses) significativamente mejores que los pacientes que recibieron DTIC<sup>22</sup>.

Se ha estudiado en el melanoma otro anticuerpo antagonista específico para competir con la interacción entre PD-1 y PD-L1 y PD-L2; se conoce como pembrolizumab y es también una IgG4 totalmente humana; 173 pacientes con melanoma no resecable o metastásico que tuvieron progresión de la enfermedad después de haber recibido al menos dos dosis de ipilimumab fueron tratados con pembrolizumab 2 (n = 89) o 10 mg/kg (n = 84). La respuesta objetiva fue del 26% en ambos niveles de dosis con un tiempo medio de respuesta de 12 semanas. La mediana de duración de la respuesta no se alcanzó en el momento de la publicación. También se observaron toxicidades inmunomediadas, pero con menor gravedad e incidencia que con el anti-CTLA-4. La fatiga (33%), el prurito y las erupciones fueron las toxicidades más comunes, y no difirieron en severidad o incidencia cuando se compararon los niveles de dosis de 2 y 10 mg/kg

En septiembre de 2014 la FDA aprobó pembrolizumab para el tratamiento de los pacientes con melanoma avanzado progresivo después de ipilimumab o terapia BRAF-dirigida en pacientes cuyos melanomas expresan una mutación BRAF. En la actualidad hay más de 85 ensayos clínicos que estudian anti-PD-1 o anti-PD-L1 en monoterapia o combinaciones en pacientes con melanoma metastásico, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer renal, que puede resultar indicaciones adicionales para esta inmunoterapia<sup>23</sup>.

### Combinación de terapia con anticuerpos

Como se ha detallado anteriormente, la monoterapia con anticuerpos antagonistas de CTLA-4, PD-1 o PD-L1 puede inducir regresiones tumorales significativas y mejorar la supervivencia en pacientes con melanoma, así como otras neoplasias malignas.

En un estudio en fase I que investigó la administración secuencial y concurrente de ipilimumab y nivolumab, 17 de 53 pacientes recibieron terapia concurrente a las dosis máximas toleradas de ipilimumab (3 mg/kg) y nivolumab (1 mg/kg). La respuesta objetiva en este grupo fue del 53%. La regresión del tumor se produjo en las primeras 12 semanas en la mayoría de los pacientes que respondieron (Tabla 3)<sup>24</sup>.

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los resultados clínicos del uso de ipilimumab en pacientes con diagnóstico de melanoma recurrente o metastásico tratados en el Centro Médico ABC?

**Tabla 3.** Duración de la respuesta en pacientes que recibieron ipilimumab concurrente y nivolumab

Tratamiento Nivolumab + ipilimumab (mg/kg)	1 año de SG (%)	2 años de SG (%)	SG media (meses)	Mediana de SLP (semanas)
Todos concurrentes (n = 53)	85	79	40	27
0.3 + 3 (14)	57	50	27	13
1 + 3 (17)	94	—	NR	58
3 + 1 (16)	94	—	NR	34
3 + 3 (6)	100	—	NR	34

NR: no alcanzado. —: sin datos reportados.

## HIPÓTESIS

¿Existen algunos factores para identificar la SG y la SLP en los pacientes tratados con ipilimumab?

## OBJETIVO GENERAL

Describir el curso clínico de los pacientes tratados con ipilimumab en el Centro Médico ABC.

## OBJETIVO ESPECÍFICO

Describir la SG de pacientes con diagnóstico de melanoma metastásico o recurrente tratados con ipilimumab en el Centro Médico ABC.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

- Población accesible
- Criterios de selección
- Variables

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Tamaño de la muestra

Se eligieron pacientes del periodo comprendido entre 2012 y 2015 en el Centro Médico ABC, mediante la revisión del expediente clínico.

### Criterios de inclusión y exclusión

#### Criterios de inclusión

- Mujeres y hombres.
- Mayores de 18 años.
- Diagnóstico de melanoma metastásico o recurrente.
- Pacientes tratados en el Centro Médico ABC con diagnóstico de melanoma metastásico o recurrente tratados con ipilimumab 3 mg/kg cada tres semanas por cuatro sesiones.
- Pacientes que cuentan con expediente del Centro Médico ABC.

- Pacientes que han completado cuatro ciclos de ipilimumab cada tres semanas a 3 mg/kg.
- Estudios de laboratorio una semana antes del inicio de ipilimumab y una semana después de finalizar la cuarta aplicación de ipilimumab.
- Pacientes que cuentan con estudios de imagen para catalogar la valoración de la respuesta al tratamiento.

#### Criterios de exclusión

- Pacientes con datos incompletos.
- Población pediátrica.
- Pacientes que no cuentan con reporte histopatológico y/o estudios de laboratorio.
- Pacientes que no cuentan con estudios de imagen para la valoración de la respuesta.

#### Definición de variables

##### Variables basales

- Conceptual.
- Operativa.
- Tipo de variable: cuantitativa continua.
- Medición.

##### Variables en estudio

- Edad.
- Género.
- Variedad histológica.
- Sitio primario.
- Tratamiento previo.
- Quimioterapia previa.
- Inmunoterapia.
- Tratamiento con ipilimumab.
- Toxicidad a ipilimumab.
- Periodo libre de progresión.
- Supervivencia global.

#### Metodología

##### Cálculo del tamaño de la muestra

Muestreo no aleatorio por conveniencia para casos consecutivos que cumplan con los criterios de inclusión.

## Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas fueron expresadas con medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales, como promedio y desviación estándar o mediana y RIQ según correspondiera al comportamiento de la distribución de frecuencias.

Las pruebas de hipótesis para evaluar las variables lineales fueron la t de Student o la U de Mann-Whitney para las muestras independientes y ANOVA de un factor o la prueba de Kruskal-Wallis. Las variables categóricas se analizaron con la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher.

Se realizó el análisis de la supervivencia con modelos de regresión de Cox y se representaron con estimaciones de Kaplan-Meier para SG y SLP; las medidas de fuerza de asociación se expresaron como razones de momios e intervalo de confianza (IC) 95%.

Se consideró significancia estadística un error  $\alpha$  ajustado menor del 5% a dos colas. La paquetería estadística utilizada fue STATA *special edition* versión 11.1.

## RESULTADOS

### Características sociodemográficas

Se incluyeron 13 pacientes, el 53% (7/13) mujeres y el 46% (6/13) varones, con una mediana de edad al diagnóstico de 54 años (intervalo intercuartil: 47-73). Las características demográficas incluyeron un 53.8% (7/13) de ascendencia caucásica y un 46.2% (6/13) de ascendencia latina (Tabla 4).

### Características de la enfermedad al ingreso, abordaje diagnóstico y presentación clínica

Hubo 3 (23.1%) pacientes con estadio clínico (EC) I, 3 (23.1%) con EC II, 4 (30.8%) con EC III y 3 (23.1%) con EC IV (el EC

**Tabla 4.** Características generales y demográficas al ingreso (n = 13)

Característica	n (%)
Sexo femenino	7 (53)
Edad, mediana (RIQ), años	54 (47-73)
ECOG 0-1	13 (100)
Caucásicos	7/13 (53.8)
Latinos	6/13 (46.2)
Mutación BRAF V600	4 (30.8)
M1c	1 (10)
Metástasis al SNC durante el seguimiento	6 (60)
Estadio I	3 (23.1)
Estadio II	2 (15.4)
Estadio IIC	1 (7.7)
Estadio III	2 (15.4)
Estadio IIIA	1 (7.7)
Estadio IIIB	1 (7.7)
Estadio IV	3 (23.1)

**Tabla 5.** Estudios de laboratorio generales (n = 13)\*

Hemoglobina, g/dl	14.4 (15.5-13.8)
Plaquetas, número/cm <sup>3</sup>	278.0 (294.0-224.0)
Neutrófilos absolutos, cel/cm <sup>3</sup>	5.30 (5.90-4.60)
Linfocitos totales, cel/cm <sup>3</sup>	1.20 (1.50-1.04)
LDH, UI/dl (al ingreso)	391.5 (594.5-291.5)
LDH, UI/dl (al final)	370.0 (856.0-273.0)
Glucosa, mg/dl	85.0 (99.0-75.0)
Creatinina, mg/dl	0.8 (0.9-0.7)
BUN, mg/dl	15.0 (16.0-12.0)
Albúmina, g/dl	4.1 (4.4-3.9)
Globulinas, mg/dl	2.6 (3.0-2.4)
Relación albúmina/globulina	1.4 (1.6-1.2)
Colesterol total, mg/dl	150.0 (176.0-142.0)
Triglicéridos, mg/dl	127.0 (177.0-91.0)
AST, UI/dl	24.0 (25.0-18.0)
ALT, UI/dl	21.0 (36.0-17.0)
GGT, UI/dl	108.5 (201.0-16.0)
Fosfatasa alcalina, UI/dl	79.0 (98.0-66.0)
Bilirrubinas totales, mg/dl	0.9 (1.0-0.7)
Bilirrubina directa, mg/dl	0.45 (0.6-0.20)
Bilirrubina indirecta, mg/dl	0.40 (0.70-0.20)
Proteínas totales, mg/dl	7.0 (7.5-6.8)

\*Los valores se representan como mediana y RIQ.  
BUN: *Blood Urea Nitrogen*; AST: aspartato aminotransferasa;  
ALT: alanino aminotransferasa.

detallado se muestra en la tabla 4). Las estirpes histológicas en orden de frecuencia fueron las siguientes: nodular en el 69.2% (9/13) de los pacientes, extensión superficial en el 15.4% (2/13), mucosa en el 7.7% (1/13) y no identificada en el 7.7% (1/13). El sitio primario fue: extremidades en 7 (53.8%) pacientes, tronco o espalda en 4 (30.8%) y mucosa nasal en 1 (7.7%).

Los valores de Breslow y Clark tuvieron una mediana de 3.5 mm (RIQ: 0.8-4.5) y grado IV (RIQ: II-IV), respectivamente. Se encontró ulceración de las lesiones e invasión linfovascular en el 38.5 y el 30.8%, respectivamente. La mutación BRAF V600 estuvo presente en el 30.8% (4/13) de los pacientes.

El 15.4% (2/13) tuvieron enfermedad metastásica al diagnóstico; en ambos casos el sitio de metástasis fue el sistema nervioso central (SNC) (Tabla 4).

### Evolución clínica y tratamiento

El tiempo total de seguimiento de la población de estudio tuvo una mediana de 18 meses (RIQ: 8-24). Se encontró involucro del SNC en 6 (46.2%) casos, con recurrencia locorregional en el 61.5% (8/13) de pacientes y a distancia en el 15.4% (2/13). Se encontró actividad metastásica visceral en el 46% de los casos, y los sitios más frecuentes fueron el pulmón (38% [5/13]) y el hígado (23% [3/13]). La mediana de tiempo para la recurrencia fue de 18 meses (RIQ: 11-78).

Todos los pacientes fueron tratados con ipilimumab 3 mg/kg cada tres semanas por cuatro sesiones. El 53% de los

**Tabla 6.** Características de la respuesta terapéutica (n = 13)

Características de la respuesta	n (%)
SG, meses (mediana RIQ)	18 (8-24)
SLP, meses (mediana RIQ)	5 (4-24)
Respuesta completa	1 (7.7)
Respuesta parcial	2 (15.4)
Enfermedad estable	1 (7.7)
Progresión	8 (61.5)

pacientes tuvieron un tratamiento previo al inicio de ipilimumab: interferón en el 37.5% (3/8) de casos, vemurafenib en el 25% (2/8), radioterapia adyuvante en el 25% (2/8) y tratamiento desconocido en el 12% (1/8). El intervalo de tiempo entre el diagnóstico en la etapa inicial y el inicio de ipilimumab tuvo una mediana de 29 meses (RIQ: 10-48).

La SG y la SLP tuvieron una mediana de 18 (RIQ: 8-24) y 5 (RIQ: 4-24) meses, respectivamente. El intervalo entre el diagnóstico y la reevaluación por PET tuvo una mediana de 28 (RIQ: 8-72) meses. El 61.5% (8/13) de los pacientes fallecieron durante el periodo de seguimiento (Fig. 1).

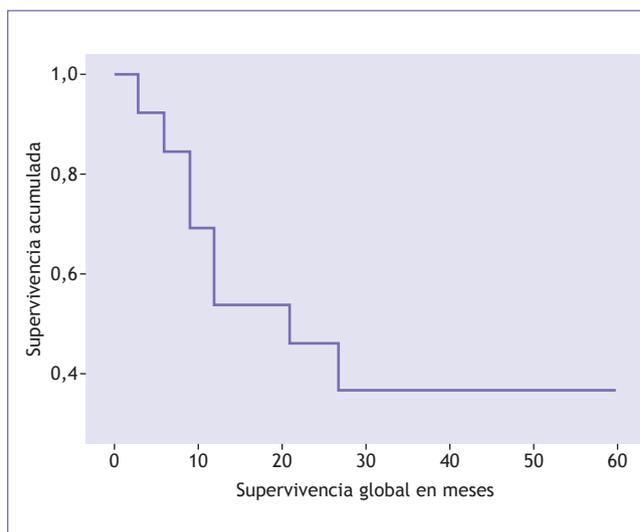
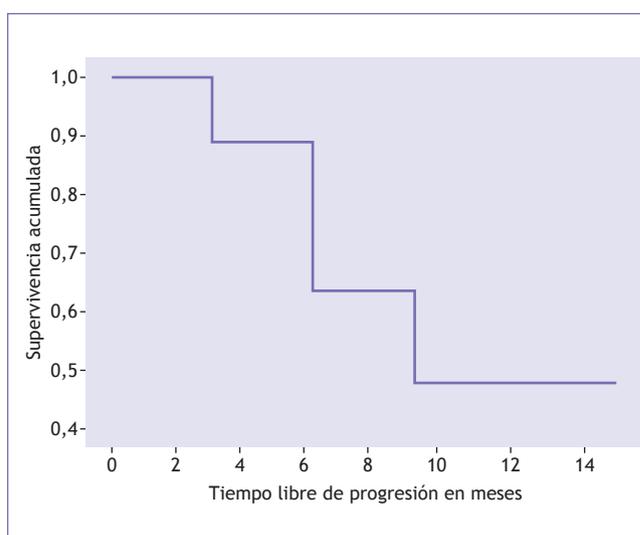
No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las variables clínicas o demográficas, en la presentación clínica o en los estudios de laboratorio y la mortalidad global durante el tiempo de seguimiento entre los patrones histológicos de acuerdo al grupo de pacientes (Tablas 5, 6 y 7).

Durante el tratamiento se encontraron datos de pseudoprogresión en el 50% (6/12) de pacientes, de progresión de la enfermedad en el 50%. Durante la reevaluación a las 12 semanas de tratamiento se encontró respuesta completa en el 7.7% (1/13), respuesta parcial en el 15.4% (2/13), enfermedad estable en el 7.7% (1/13) y progresión de la enfermedad en el 61.5% (8/13).

### Factores asociados a la respuesta al tratamiento en los pacientes con ipilimumab

Se identificó la raza hispana como un factor protector para la progresión en pacientes tratados con ipilimumab (*odds ratio*: 0.14; IC 95%: 0.23-0.87;  $p = 0.015$ ) (Fig. 1).

La mediana de tiempo libre de progresión en pacientes respondedores versus no respondedores fue de 30 (RIQ: 14.5-48) versus 4 (RIQ: 3-5) semanas ( $p = 0.37$ ) (Fig. 2).

**Figura 1.** Estimador de Kaplan-Meier para SG en pacientes con melanoma metastásico tratados con ipilimumab (n = 13).**Figura 2.** Estimador de Kaplan-Meier para SLP en pacientes con melanoma metastásico tratados con ipilimumab (n = 13).

### DISCUSIÓN

A partir de noviembre de 2014 hubo 830 ensayos clínicos que aparecieron en la página web del Instituto Nacional del Cáncer bajo el término de búsqueda *inmunoterapia* y 55 de estos ensayos fueron para pacientes con melanoma.

**Tabla 7.** Comparación entre el tipo histológico y el tipo de respuesta a ipilimumab

Tipo histológico	No respondedores (n = 7)		Respondedores (n = 5)		P
	n	%	n	%	
Nodular (n = 8)	4	57.1	4	80.0	NS
Extensión superficial	2	28.6	0	0.0	NS
Mucosa (n = 1)	0	0.0	1	20.0	NS
No identificado (n = 1)	1	14.3	0	0.0	NS

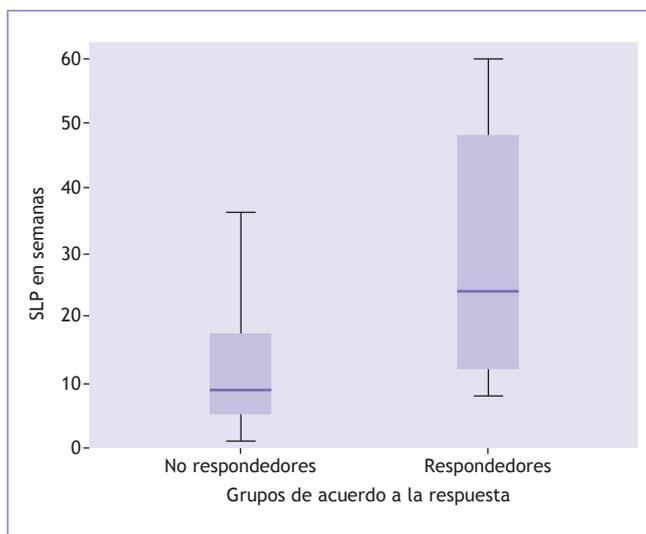


Figura 3. Tipo de respuesta y SG.

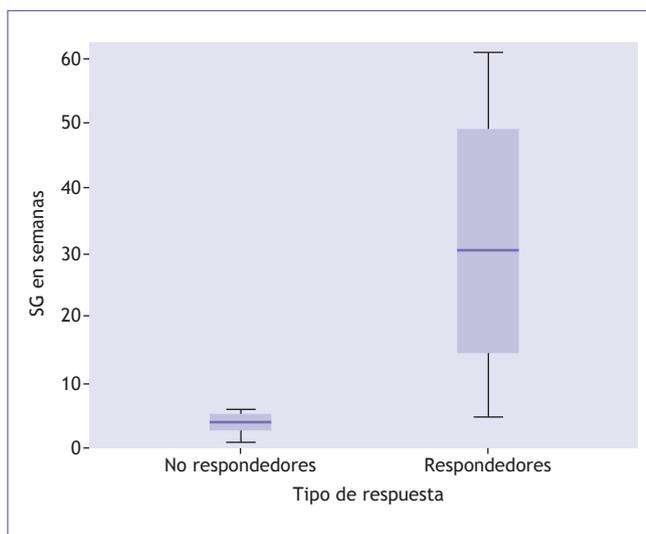


Figura 4. Tipo de respuesta y tiempo libre de progresión.

La valentía de muchos pacientes con melanoma que se ofrecen voluntariamente para los ensayos clínicos ha sido muy valiosa para el desarrollo de la terapia con anticuerpos de las células T, pero la mayoría de estos pacientes no se curan y participan de forma secuencial en los ensayos clínicos cuando el melanoma progresa.

Sin embargo, la progresión del melanoma sigue siendo el escenario clínico más común. Sería ideal tener biomarcadores predictivos robustos para determinar el mejor enfoque clínico, pero en la actualidad una cuidadosa evaluación del estado funcional del paciente, una discusión franca de las metas y opciones, y un médico con experiencia en respuesta a la inmunoterapia son el mejor enfoque para navegar por estos complejos escenarios clínicos.

En esta revisión retrospectiva de 13 pacientes tratados con ipilimumab se observó que el 23% de los casos (3 pacientes) mostraron una respuesta objetiva con el tratamiento a base de ipilimumab (un paciente con respuesta completa y dos con respuesta parcial), además de un paciente con enfermedad estable y ocho pacientes (61.5%) con progresión

de la enfermedad después de cuatro ciclos y tras la valoración clínica y por imagen después de 12 semanas, con una importancia contundente de los respondedores con una SG de más de 18 meses (Figs. 3 y 4).

Por otro lado, como ya se ha comentado, el melanoma nodular es la segunda forma de melanoma más frecuente (representa el 10-15% de los casos de melanoma de manera general), y en este análisis observamos que el 80% de los pacientes respondedores tenían esta variedad histológica.

Es necesario señalar que en la distribución de la raza de acuerdo a la revisión del expediente clínico fueron de fototipo de piel tipo I y II, y los respondedores fueron de tipo III y IV, aunque no se encontraron asociaciones bioquímicas al respecto.

En relación con la toxicidad con ipilimumab, en la revisión del expediente clínico se encontró una adecuada tolerancia a la inmunoterapia; fatiga fue la toxicidad la más frecuente (26%), seguida de *rash* (8%), en coincidencia con lo reportado en la literatura (fatiga: 36.1%; *rash*: 17.6%).

Hay muchas preguntas sin respuesta sobre el futuro de la terapia con anticuerpos para su uso en el melanoma, y, tomando en cuenta que existen resultados a favor en los distintos estudios con la combinación anti CTLA-4 y anti-PD-L1, probablemente el uso de ipilimumab como monoterapia pase a segundo término.

La idea de que los anticuerpos dirigidos a las vías de regulación de las células T sin duda pueden amplificar la actividad antitumoral ha revolucionado el tratamiento del melanoma, dejando para el futuro una ventana de oportunidad para los pacientes con este padecimiento.

No se conocen los mecanismos para la estabilidad prolongada o retardada de regresión del melanoma en algunos pacientes, pero pueden referirse a la infiltración de células T de los tumores después de anti-CTLA-4.

## CONCLUSIONES

En este análisis de cohorte transversal se corroboró lo publicado hasta el momento acerca del tratamiento con ipilimumab para el melanoma metastásico o recurrente: una tasa de respuesta del 23%, con la característica fundamental de la duración de la respuesta de más de 28 meses hasta el seguimiento actual de los pacientes que muestran una respuesta objetiva con el empleo de ipilimumab.

## CONFLICTO DE INTERESES

La presente publicación no confiere ningún tipo de conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, 2001. Disponible en: <http://sinais.salud.gob.mx>
2. Martínez-Said H, Cuéllar-Hubbe M, Barrón-Velásquez E, Padilla RA, Herrera-Gómez A, López-Graniell CM. Epidemiology of cutaneous melanoma in México (1982-2002). *Eur J Surg Oncol*. 2004;30:163.
3. Curin AJ, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 2005;353 (20):2135-47.

4. Rosas SH, Baca T, Muñoz D, Muñoz F, Muñoz G. Estudio clínico, epidemiológico e histopatológico de melanoma maligno. Serie de 31 casos. CIME. 2003;8(1):23-7.
5. Martínez SH. El primer Consenso Nacional de Expertos en Melanoma. Gac Mex Oncol. 2005;4(2):11-3.
6. Dennis LK. Analysis of the melanoma epidemic, both apparent and real: data from the 1973 through 1994 surveillance, epidemiology, and end results program registry. Arch Dermatol. 1999;135(3):275-80.
7. Wong JH, Wanek L, Chang LJ, Goradia T, Morton D. The importance of anatomic site in prognosis in patients with cutaneous melanomas. Arch Surg. 1991;126(4):486-9.
8. Martínez-Said H, Gutiérrez-Vidrio RM, Orozco Topete RL, et al. Manejo de la lesión primaria por melanoma cutáneo. Gac Mex Oncol. 2005;4 Suppl 2:18-9.
9. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol. 2009;27(36):6199-206.
10. Bartlett EK, Karakousis GC. Current Staging and Prognostic Factors in Melanoma. Surg Oncol Clin N Am. 2015;24(2):215-27.
11. Bartlett EK, Gimotty PA, Sinnamon AJ, et al. Clark level risk stratifies patients with mitogenic thin melanomas for sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol. 2014;21(2):643-9.
12. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity. 2013;39(1):1-10.
13. The Role of Anti-PD-1/PD-L1 Agents in Melanoma: Progress to Date, University of California San Francisco (UCSF), San Francisco, USA 2015.
14. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol. 1999;17(9):2745-51.
15. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol. 2000;18(1):158-66.
16. A Study Comparing GSK2118436 to Dacarbazine (DTIC) in Previously Untreated Subjects With BRAF Mutation Positive Advanced (Stage III) or Metastatic (Stage IV) Melanoma NCT01227889. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01227889>
17. Hodi FS, Friedlander P, Corless CL, et al. Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. J Clin Oncol. 2008 26(12):2046-51.
18. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med. 2011;364(26):2517-26.
19. Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(9):4275-80.
20. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med. 2012;366(26):2455-65.
21. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. J Clin Oncol. 2013;31(5):616-22.
22. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. Clin Cancer Res. 2014;20(19):5064-74.
23. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med. 2013;369(2):122-33.
24. Curti BD, Urba WJ. Clinical deployment of antibodies for treatment of melanoma. Mol Immunol. 2015;67(2 Pt A):18-27.



ARTÍCULO ORIGINAL

## Colgajo miocutáneo extendido de dorsal ancho en la reconstrucción de grandes defectos de la pared torácica posterior a resecciones extensas en enfermedad mamaria

Francisco Miguel Said-Lemus<sup>1,\*</sup>, Guillermo G. Peralta-Castillo<sup>2</sup>, Jorge A. Salazar-Andrade<sup>2</sup>, Antonio Maffuz-Aziz<sup>2</sup>, Santiago Sherwell-Cabello<sup>2</sup> y Santiago Rodríguez-Cuevas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cirugía Plástica y Reconstructiva y <sup>2</sup>Departamento de Cirugía de Mama, Instituto de Enfermedades de la Mama FUCAM, Ciudad de México, México

Recibido el 13 de febrero de 2017; aceptado el 25 de febrero de 2017  
Disponible en Internet el 10 de julio de 2017

### PALABRAS CLAVE

Mama;  
Cobertura cutánea;  
Reconstrucción  
mamaria;  
Colgajo miocutáneo;  
Dorsal ancho

**Resumen** El cáncer de mama localmente avanzado continúa siendo un problema importante en los países en desarrollo y una presentación común en todo el mundo. En nuestro país, el 45% de los casos de cáncer de mama son diagnosticados en estadios localmente avanzados. La cobertura cutánea de la pared torácica después de una resección extensa en pacientes con cáncer de mama siempre ha representado un reto para el grupo quirúrgico, por lo que el colgajo de dorsal ancho se usa ampliamente en la reconstrucción de la misma. Usualmente, con la técnica clásica, el tamaño de la isla de piel no es mayor a 10 cm. Por esta razón, en nuestro instituto se ha implementado el colgajo de dorsal ancho extendido con la finalidad de cubrir grandes defectos de hasta 40 cm. Se realizó un estudio retrospectivo de todos los casos de dorsal ancho extendido durante un periodo de cinco años. Un total de 30 pacientes fueron reconstruidas con un colgajo de dorsal ancho, de las cuales 15 fueron tratadas con un colgajo extendido, y se lograron resecciones tumorales de hasta 30 cm. La edad promedio fue de 42.6 años. La dimensión del tumor registrada fue de hasta 30 cm. Hubo una tasa baja de complicaciones que requirieron reintervención quirúrgica (6.6%) en un seguimiento promedio de 15.8 meses. Esta técnica es reproducible, se realiza en un solo tiempo quirúrgico y puede ser considerada para la reconstrucción parcial o total de grandes defectos estéticos, puramente paliativos o curativos. El éxito de esta técnica depende de la selección adecuada de los pacientes y de un tratamiento multidisciplinario coordinado entre los cirujanos de mama y el cirujano plástico. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [fmsaid@hotmail.com](mailto:fmsaid@hotmail.com) (F.M. Said-Lemus)

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama tiene un gran impacto en la salud de las mujeres. Es el tipo más común de cáncer en todo el mundo, con más de un millón de casos nuevos por año. A pesar del aumento de su incidencia, la mortalidad por esta enfermedad ha disminuido en los países desarrollados<sup>1,2</sup>. La probabilidad de desarrollar cáncer invasivo en las mujeres es del 12.03% durante la vida (una de cada ocho)<sup>3</sup>. Anualmente en EE.UU. unas 178,480 mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama invasivo, lo que representa aproximadamente el 32% de todos los casos de cáncer entre las mujeres<sup>4,5</sup>. En México, a partir de 2006 ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en las mujeres de 25 años en adelante y ha desplazado de esta posición al cáncer cervicouterino<sup>6</sup>.

La *American Joint Commission on Cancer (AJCC)* publicó la última modificación a su estadificación en el año 2016<sup>7</sup>, que está basada en tres parámetros: tamaño tumoral (T), estatus ganglionar o nodal (N) y presencia de metástasis (M). En este sistema, los pacientes son asignados a un estadio (TNM) de manera clínica (c) y patológica (p). En términos generales, a mayor grado, peor pronóstico<sup>8</sup>. Desafortunadamente, los estadios más avanzados continúan siendo una forma de presentación común en los países en desarrollo y menor en los países desarrollados<sup>9</sup>. En EE.UU. representa el 5-10% de nuevos carcinomas diagnosticados, mientras que en nuestro país, según datos del Instituto de Enfermedades de la Mama, corresponde al 45% de los casos al momento del diagnóstico<sup>10,11</sup>. Esto incluye pacientes con grandes tumores con fijación a la pared torácica o ulceración de la piel. Es importante considerar que un porcentaje de estas pacientes son mujeres jóvenes (menores de 40 años) que presentan tumores voluminosos, ulcerados o con fijación a la pared torácica<sup>12-14</sup>.

En muchos casos de cáncer localmente avanzado puede estar indicada la cirugía radical inicial, ya que la afección a la piel y/o pared torácica puede ser extensa, presentar ulceración y sangrado o progresar a los tratamientos neoadyuvantes. Por esta razón, en algunas instancias es necesario realizar resecciones extensas y procedimientos de cirugía reconstructiva para cubrir estructuras vitales y asegurar el adecuado cierre de la herida. Algunas indicaciones incluyen: radionecrosis, tumores que afectan la fascia, el músculo y ocasionalmente las costillas, tumores con sangrado importante<sup>15,16</sup>. La resección y cobertura cutánea también puede mejorar la calidad de vida de la paciente con cáncer de mama avanzado ya que ofrece un efecto paliativo en tumores con necrosis extensa<sup>17</sup>.

La reconstrucción de la pared torácica después de una resección extensa siempre ha representado un reto para el grupo quirúrgico. Se han descrito diversas técnicas para lograr dicho objetivo, cada una de ellas indicada según las necesidades del defecto a corregir. La elección de la técnica va acorde principalmente con el tamaño de la herida y el tipo de tejido. Además, el pronóstico de la paciente siempre debe ser considerado en la toma de decisiones. El principal objetivo es restablecer la cobertura y protección de las estructuras intratorácicas, en ocasiones con un resultado estético aceptable<sup>18</sup>.

El colgajo de dorsal ancho, inicialmente descrito por el cirujano italiano Tasini, ha sido ampliamente utilizado para

la reconstrucción de la pared torácica desde 1897. Uno de los primeros colgajos fasciocutáneos del área toracoabdominal ipsilateral fue descrito por Tai en 1974, y estaba irrigado por la arteria epigástrica superior<sup>19</sup>. Posteriormente, tras el mejor entendimiento de la anatomía vascular de la pared abdominal anterior y lateral, se describieron colgajos con irrigación subcostal, intercostal o lumbar, y hacia mediados de la década de 1980 los colgajos musculares y musculocutáneos se convirtieron en el estándar de oro de la reconstrucción de la pared torácica<sup>20,21</sup>.

El colgajo de dorsal ancho se usa ampliamente en la reconstrucción de la pared torácica, principalmente en pacientes con cáncer de mama<sup>22</sup>. Los vasos toracodorsales habitualmente proveen la irrigación del pedículo para el colgajo dorsal, permitiendo usualmente movilizar una gran porción muscular, pero el tamaño de la porción dérmica no suele ser muy amplio y la habilidad para cerrar el sitio donador dicta el tamaño del colgajo, por lo que generalmente el tamaño usual de piel no es mayor a 10 cm en las técnicas clásicas descritas<sup>17,23,24</sup>. Por esta razón, en el Instituto de Enfermedades de la Mama FUCAM se ha modificado la técnica clásica descrita con la finalidad de obtener islas cutáneas de mayor tamaño que permitan reconstruir grandes defectos de la pared torácica de forma posterior a resecciones por cáncer de mama.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en la base de datos prospectiva del Instituto de Enfermedades de la Mama FUCAM de todos los casos realizados de reconstrucción con dorsal ancho extendido de enero de 2011 a junio de 2016. Se evaluaron las características demográficas de las pacientes, el tamaño tumoral, el diagnóstico y la tasa y tipo de complicaciones. Así mismo, se describió y analizó la técnica quirúrgica empleada.

### Planeación preoperatoria

El colgajo de dorsal ancho extendido tiene la finalidad de cobertura cutánea con o sin criterios de reconstrucción mamaria, sin la necesidad de delimitar un puente cutáneo entre la región dorsal y la pared anterior del tórax.

El paso inicial es el marcaje de la paciente en conjunto entre el cirujano que realizará la resección y el que realizará la reconstrucción, identificando los límites de la zona de resección, dependiendo de la extensión de la enfermedad a tratar (Fig. 1 A). Dicho marcaje se realiza siguiendo los mismos criterios del dorsal ancho convencional, con la variable anatómica de que el borde inferolateral del defecto se convertirá en la porción distal del colgajo, ya que dicha irrigación está determinada por las arterias perforantes, cuyos vasos de choque se proyectan a la porción anterior, lo que dan como resultado islas cutáneas extensas de hasta 30 cm de longitud en el eje mayor (Figs. 1 B y C).

### Técnica quirúrgica

Una vez terminada la resección oncológica, se valora el defecto a reconstruir. Se coloca a la paciente en decúbito

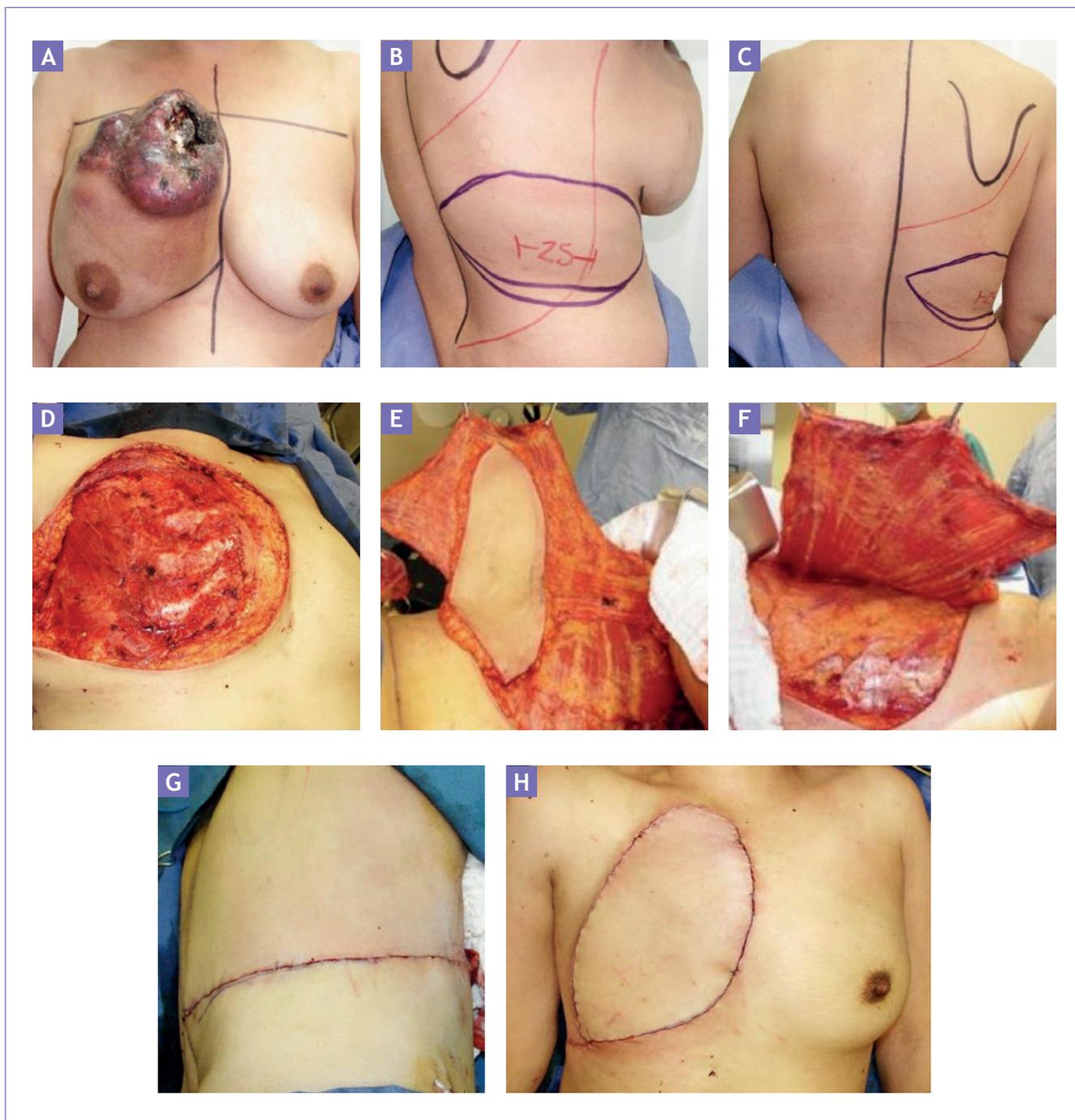


Figura 1. A-C: marcaje prequirúrgico, anterior lateral y posterior. D: defecto inicial a cubrir. E: liberación y disección del dorsal ancho. G: cierre lateral y posterior. H: cierre del defecto anterior.

lateral y se realiza el marcaje final de la isla cutánea; el borde inferolateral del defecto se convertirá en el vértice anterior de la isla cutánea.

Se procede a la disección de la isla cutánea hasta encontrar el plano de la fascia muscular del dorsal ancho; la porción superior de este colgajo se disecciona y libera de lateral a medial en dirección de las apófisis laterales de la columna torácica y el borde lateral e inferior de la escápula hasta la porción axilar. Así, se obtiene la visión del músculo dorsal ancho por encima de la isla cutánea. Lo mismo se realiza en el borde inferior de la isla, sólo para tomar el borde inferior

del dorsal ancho, con una extensión muscular de entre 5 y 7 cm. Una vez liberada toda la extensión del dorsal ancho, se procede a su disección de medial a lateral, siempre bajo observación y con cuidado de disecar sólo dicho músculo, respetando especialmente los planos musculares profundos. La porción superior del colgajo lateral del tórax se libera, exponiendo la cara lateral, con lo que se consigue que el levantamiento del colgajo se realice sin un bolsillo cutáneo, inconveniente habitual de la técnica tradicional (Fig. 1 D).

Se continúa con la disección, siguiendo sus inserciones hasta el borde axilar. En la cara posterior del colgajo se

Tabla 1. Edad, características del tumor y complicaciones

Edad	Diagnóstico	Estadio	Mama	Tamaño tumoral	Complicaciones
37	CDI	T3 N3 M0	D	12 × 15 cm	No
53	CDI	T4d N1 M1	I	12.5	Hematoma
58	CDI	T4b N0 M0	D	16 × 12 cm	Necrosis tercio medial/infección
50	CDI	T4b N2 M0	I	17 cm	Dehiscencia parcial
37	CDI	T4d N3 M0	D	30 cm*	Necrosis tercio externo
43	CDI	T4d N3M1	I	13.4 cm	No
46	PM	-	I	23 × 20 cm	No
43	PM	-	D	30 × 26 cm	No
36	PM	-	D	24 cm	Limitación mov./recurrencia
33	CDI	T4b N3 M1	I	6 × 6 cm	No
29	CMT	T4d N2 M0	D	8.5 cm	No
44	CDI	-	D	7.5 × 6.5 cm	No
39	PM	-	I	6 × 7 cm	No
54	CDI	T4d N3 M0	I	5.5 cm	No
37	CDI	T4b N2 M0	D	5.3 cm	No

\*Quimioterapia neoadyuvante, con un tamaño final de 7 × 5 cm + edema de piel.  
CDI: carcinoma ductal invasor.

puede apreciar la emergencia de la arteria toracodorsal, sitio en el cual concluye la disección, y se toma este punto como pivote de la rotación de todo el colgajo. Se procede a su movimiento de posterior hacia anterior. Se realiza la rotación del mismo en dirección anterior para la proyección de la cobertura cutánea (Figs. 1 E y F).

La reconstrucción de la región dorsal se distingue por el avance del colgajo superior siguiendo una trayectoria inferomedial, logrando así una resultante convencional al colgajo dorsal ancho.

Se realiza una nueva rotación del paciente a decúbito ventral. El cierre del sitio donador se realiza mediante el avance y rotación del colgajo superior en dirección anterior e inferior tratando de disminuir el área donadora y realizando el cierre al territorio de la isla de piel, dejando así una única resultante en continuidad a la isla cutánea; se coloca un solo drenaje en la región dorsal y otro por contraabertura en la región anterior (Figs. 1 G y H).

## RESULTADOS

Durante un periodo de cinco años, un total de 15 pacientes con cáncer de mama avanzado o tumor *Phyllodes* maligno

(PM) (Figs. 2 y 3) fueron tratadas con mastectomía radical y total, respectivamente, con reconstrucción musculocutánea de dorsal ancho extendido. La edad promedio fue de 42.6 años (rango: 29-58 años) (Tabla 1). La dimensión del tumor variaba entre 5.3 y 30 cm, con un promedio de 14.8 cm en su diámetro mayor (Tabla 1). El seguimiento promedio fue de 15.8 meses (rango: 1-42 meses) (Tabla 2).

La principal indicación de la cirugía fue el cáncer de mama localmente avanzado en el 73% de casos (11 pacientes). El carcinoma ductal infiltrante fue el diagnóstico predominante (66%), seguido del tumor PM (26%), y, finalmente, hubo una paciente con carcinoma metaplásico (CMT).

En ninguno de los casos fue necesario realizar la resección de la parrilla costal, y durante el seguimiento se encontró una tasa de complicaciones locales del 33% (5 de 15 pacientes); dos pacientes presentaron más de una complicación, principalmente necrosis parcial del colgajo o dehiscencia de algún borde. No se reportó ninguna pérdida total del colgajo. La mayoría de las complicaciones fueron menores y limitadas; el 60% se resolvieron en el consultorio (Tabla 1) y sólo una paciente requirió reintervención (6.6%). Todas las pacientes tuvieron una cobertura torácica adecuada y satisfactoria, y no se asoció ninguna muerte al procedimiento.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En 1940, Haagensen y Stout describieron los primeros reportes respecto al pronóstico del carcinoma localmente avanzado; utilizando como única medida terapéutica la mastectomía radical modificada, se presentaba recurrencia local en el 46% de casos y una supervivencia a cinco años de tan sólo el 6%<sup>25</sup>. Ante esta experiencia, el carcinoma localmente avanzado se clasificó inicialmente como inoperable cuando

Tabla 2. Hemorragia transoperatoria, tiempo de cirugía y seguimiento

	Media
Hemorragia transoperatoria	653 cc (100-1,700)
Tiempo quirúrgico	255 min (180-330)
Seguimiento	15.8 meses (1-42)



Figura 2. Paciente con carcinoma ductal infiltrante en estadio IIIB.



Figura 3. Paciente con tumor PM. A: prequirúrgico. B: posquirúrgico.

se presentaban condiciones como edema de piel extenso o lesiones satélites, nódulos intercostales, edema en el brazo, metástasis supraclavicular o irreseccabilidad. El rol de la cirugía reconstructiva en el tratamiento del cáncer localmente avanzado es un tema con interés creciente, debido al desarrollo de técnicas innovadoras, que permiten al cirujano realizar resecciones oncológicas amplias que anteriormente se hubiesen considerado inoperables<sup>24</sup>.

Se ha demostrado que en los grandes defectos los colgajos miocutáneos, cutáneos o totalmente musculares son alternativas aceptables para la reconstrucción<sup>18</sup>. La elección de la técnica a utilizar dependerá de diversos factores: tamaño, estado de la piel (pre o posradioterapia), habilidad del cirujano y recursos disponibles (cirugía microvascular, prótesis cutáneas, sistema de vacío, etc.).

En general, se considera que el tratamiento quirúrgico inicial en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado está contraindicado, pero en la gran mayoría de nuestros pacientes se realiza con fines paliativos, por lo que habitualmente se reserva para controlar los síntomas locales de la enfermedad avanzada (dolor, sangrado, ulceración, infección/necrosis). El colgajo de dorsal ancho extendido tiene la ventaja de ser aplicable a defectos cutáneos masivos de hasta 40 cm, sustituyendo todas las unidades cosméticas de la mama, independientemente del volumen glandular, lo que da como resultado una cicatriz sin puentes cutáneos y sin aparentes secuelas físicas en los arcos de movimiento.

Sabemos que se necesita una amplia serie de casos para valorar las secuelas, complicaciones y características

ideales de los pacientes a tratar. Con respecto al porcentaje de complicaciones posquirúrgicas, la gran mayoría fueron menores y limitadas, probablemente asociadas a las condiciones clínicas de nuestras pacientes o bien las comorbilidades. En la literatura, encontramos tasas de complicaciones similares a la nuestra; por ejemplo, en 2004, Chang, et al. hicieron una revisión de 10 años en la que publicaron una tasa de reintervención del 4%, en asociación al 16% de complicaciones generales (retraso en la cicatrización, infecciones o hematomas)<sup>26</sup>. Por otra parte, Persichetti, et al. hacen referencia a una tasa de complicaciones del 22%, en asociación con un 5% de reintervenciones<sup>18</sup>.

Esta técnica exige experiencia en la realización de colgajos musculocutáneos, pero es reproducible y se realiza en una sola intervención quirúrgica; puede considerarse una excelente opción en casos seleccionados para la reconstrucción parcial o total de grandes defectos de la pared torácica, con fines paliativos o, en algunos casos, curativos. Con esta técnica es posible cubrir áreas de resección de hasta 40 cm. Estamos convencidos de que el éxito de esta técnica depende de la selección adecuada de las pacientes y de un tratamiento multidisciplinario experimentado y coordinado entre los cirujanos de mama y el cirujano plástico.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener vínculos personales o financieros que puedan influenciar inapropiadamente (parcialidad) en su trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, Beral V. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years. *Lancet*. 2000;355(9217):1822-32.
2. Hortobagyi GN, Buzdar AU. Current status of adjuvant systemic therapy of primary breast cancer progress and controversy. *CA Cancer J Clin*. 1995;45(4):199-226.
3. American Cancer Society. Surveillance and Health Policy Research. American Cancer Society. 2009. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2009/cancer-facts-and-figures-2009.pdf>.
4. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(17):1276-99.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:43-66.
6. Palacio-Mejía LS, Lazcano-Ponce E, Allen-Leigh B, Hernández-Avila M. [Regional differences in breast and cervical cancer mortality in Mexico between 1979-2006]. *Salud Publica Mex*. 2009;51 Suppl 2:s208-19.
7. Amin MB. [Internet] Consultado en enero de 2017. Disponible en: <https://cancerstaging.org/f>.
8. Edge SB. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th ed. 2010.
9. Lee MC, Newman LA. Management of patients with locally advanced breast cancer. *Surg Clin North Am*. 2007;87(2):379-98, ix.
10. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. 2015; sexta revisión. <http://www.consensocancermamario.com/documentos/RevistaGamo2015.pdf>.
11. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca A, Rodríguez-Cuevas S. [Clinical and pathological features of breast cancer in a population of Mexico]. *Cir Cir*. 2017;85(3):201-207.
12. Sherwell-Cabello S, Maffuz-Aziz A, López-Hernández SN, Domínguez-Reyes CA, Labastida-Almendaro S, Rodríguez-Cuevas S. Young age: The most significant factor contributing to poorer prognosis in Mexican women with breast cancer. *J Cancer Biol Res*. 2015;3:1066.
13. Robles-Castillo J, Ruvalcaba-Limón E, Maffuz A, Rodríguez-Cuevas S. [Breast cancer in Mexican women under 40]. *Ginecol Obstet Mex*. 2011;79(8):482-8.
14. Olivotto IA, Chua B, Allan SJ, Speers CH, Chia S, Ragaz J. Long-term survival of patients with supraclavicular metastases at diagnosis of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(5):851-4.
15. Samuels L, Granick MS, Ramasastry S, Solomon MP, Hurwitz D. Reconstruction of radiation-induced chest wall lesions. *Ann Plast Surg*. 1993;31(5):399-405.
16. Rouanet P, Fabre JM, Tica V, Anaf V, Jozwick M, Pujol H. Chest wall reconstruction for radionecrosis after breast carcinoma therapy. *Ann Plast Surg*. 1995;34(5):465-70.
17. Beahm EK, Chang DW. Chest wall reconstruction and advanced disease. *Semin Plast Surg*. 2004;18(2):117-29.
18. Bersichetti P, Tenna S, Cagli B, Scuderi N. Extended cutaneous 'thoracoabdominal' flap for large chest wall reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2006;57(2):177-83.
19. Tai Y, Hasegawa H. A transverse abdominal flap for reconstruction after radical operations for recurrent breast cancer. *Plast Reconstr Surg*. 1974;53(1):52-4.
20. Brown RG, Vasconez LO, Jurkiewicz MJ. Transverse abdominal flaps and the deep epigastric arcade. *Plast Reconstr Surg*. 1975;55(4):416-21.
21. Larson DL, McMurtrey MJ. Musculocutaneous flap reconstruction of chest-wall defects: an experience with 50 patients. *Plast Reconstr Surg*. 1984;73(5):734-40.
22. Sodha NR, Azoury SC, Sciortino C, Sacks JM, Yang SC. The use of acellular dermal matrices in chest wall reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130(5 Suppl 2):175S-82S.
23. Arnold PG, Pairolo PC. Chest wall reconstruction: an account of 500 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg*. 1996;98(5):804-10.
24. Munhoz AM, Montag E, Arruda E, et al. Immediate locally advanced breast cancer and chest wall reconstruction: surgical planning and reconstruction strategies with extended V-Y latissimus dorsi myocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(6):2186-97.
25. Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the breast II. Criteria of operability. *Ann Surg*. 1943;118:1032-51.
26. Chang RR, Mehrara BJ, Hu QY, Disa JJ, Cordeiro PG. Reconstruction of complex oncologic chest wall defects a 10-years experience. *Ann Plast Surg*. 2004;52(5):471-9; discussion 479.
27. Jay R, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the Breast*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins. 2014.



ARTÍCULO ORIGINAL

## Factores pronósticos en pacientes con diagnóstico de glioma de alto grado manejados con radioterapia: experiencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

María Fátima Chilaca-Rosas<sup>1,2,\*</sup>, Heynar de Jesús Pérez-Villanueva<sup>2,3</sup>,  
Noé Trinidad-Hernández<sup>2,4</sup>, Juan Carlos Heredia-Gutiérrez<sup>5</sup> y Héctor Urueta-Cuéllar<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Radioterapia Pediátrica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI; <sup>2</sup>Departamento de Radioterapia Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez; <sup>3</sup>Departamento de Radioterapia, Hospital General de México Eduardo Liceaga; <sup>4</sup>Departamento de Medicina Radioterápica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI; <sup>5</sup>Departamento de Radioterapia, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI; <sup>6</sup>Departamento de Genética, Hospital General de México Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

Recibido el 5 de enero de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017  
Disponible en Internet el 10 de julio de 2017

### PALABRAS CLAVE

Glioma de alto grado;  
Resección quirúrgica;  
Radioterapia  
conformal;  
Pediatria

**Resumen** **Introducción:** Los gliomas de alto grado (GAG) ocupan el 15-20% de los tumores intracraneales en la población pediátrica y generalmente tienen un pobre pronóstico para la supervivencia global (SG). **Objetivo:** Obtener los factores pronósticos en términos de SG y control local (CL) en pacientes con diagnóstico de GAG intracraneales manejados con radioterapia conformal. **Pacientes y metodología:** El presente estudio retrospectivo valoró a todos los pacientes con diagnóstico de GAG tratados con radioterapia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), en el periodo comprendido entre 2008 y 2013, mediante la revisión de expedientes clínicos, expedientes de imagen y planes de tratamiento. **Resultados:** Los pacientes analizados (n = 18) presentaron una mediana de edad de cinco años. La localización más frecuente fue la infratentorial. Las histologías encontradas fueron: glioblastoma multiforme (GBM) y astrocitoma anaplásico (AA). El 44.4% de los pacientes analizados recibieron manejo quirúrgico por la localización de la lesión y su estado funcional. Todos los pacientes recibieron radioterapia con dosis total > 54 Gy con o sin quimioterapia. El CL fue del 94.4% y la mediana de SG, de 13 meses. En relación con el manejo quirúrgico para la resección tumoral máxima, la resección tumoral subtotal y ninguna resección, la SG a cinco años fue del 100, el 50 y el 36%, respectivamente (p = 0.04). Los pacientes presentaron una mejoría de la SG con la dosis total > 54 Gy y fraccionamiento convencional de radioterapia. **Conclusión:** En el presente estudio se encontraron los siguientes factores pronósticos en la SG de los pacientes pediátricos con diagnóstico de GAG intracraneales: la resección quirúrgica máxima y el manejo con radioterapia externa convencional con dosis > 54 Gy. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [fatychro@hotmail.com](mailto:fatychro@hotmail.com) (M.F. Chilaca-Rosas)

## INTRODUCCIÓN

Los tumores del sistema nervioso central representan el tercer lugar de incidencia de todos los tumores sólidos en la edad pediátrica, con una tasa de 29.7 casos por millón. Los astrocitomas son el subgrupo de tumores más frecuentes de los gliomas y representan el 40-50% de los tumores intracraneales de la población pediátrica. El grupo de alto grado está constituido por AA (con o sin componente oligodendrogial) y GBM<sup>1</sup>. Los astrocitomas o GAG son poco frecuentes en la población pediátrica (ocupan el 15-20% de los tumores intracraneales).

No se ha logrado determinar la etiología del GAG, pero se conocen factores asociados a la carcinogénesis del GAG, como la exposición a la radiación ionizante, así como sus características genéticas, moleculares, histológicas, clínicas y terapéuticas, que incluso se han evidenciado como factores pronósticos de sobrevida libre de enfermedad (SLE) y SG<sup>2-4</sup>.

La clínica del GAG en general se encuentra relacionada con su localización, como en el caso del área supratentorial, donde generalmente puede ocasionar la compresión u obstrucción del sistema ventricular provocando hidrocefalia y generalmente datos de hipertensión intracraneana como cefalea, náusea o vómito. La presencia de disfasia, hemiparesia y crisis convulsivas tónicas clónicas con focalización de acuerdo al sitio del primario se ha correlacionado con el grado de progresión rápida confirmando mal pronóstico en términos de SG; en el caso de la localización infratentorial, hay mayor relación con la afección de la fosa posterior, el mutismo cerebelar y la afección o disfunción de vértigo posicional, y también se pueden presentar datos relacionados con hidrocefalia e hipertensión intracraneana<sup>4,5</sup>. El estudio con mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica es la resonancia magnética con contraste. La valoración adecuada debe realizarse al menos con secuencias potenciadas en T1 con y sin contraste como lesiones con componente sólido heterogéneo con bordes irregulares con reforzamiento, tras la aplicación del medio de contraste, y áreas de necrosis y calcificaciones de predominio central, así como en la reconstrucción potenciada en T2/FLAIR, para valorar en este último caso el edema. En caso de disponibilidad del recurso de la resonancia magnética multiparamétrica, se debe solicitar la resonancia funcional con espectroscopia, perfusión y difusión para un mejor diagnóstico de la actividad tumoral por imagen<sup>6-8</sup>.

El tratamiento estándar inicial en el GAG es multimodal, y la cirugía extensa o resección total gruesa (RTG) es la piedra angular en cualquier edad. En los niños mayores de tres años, se complementará con el manejo adyuvante de radioterapia convencional a dosis no mayores de 60 Gy y/o quimioterapia<sup>8-12</sup>. Hay que valorar la toxicidad tardía como las alteraciones neurocognitivas y neuroendocrinas y las vasculopatías al ofrecer los tratamientos<sup>13</sup>.

Aún es controversial el papel de la quimioterapia adyuvante en los pacientes mayores de tres años, debido a que su aplicación se ha relacionado con una mejora en el pronóstico en términos de SLE, pero no de SG, o bien porque ésta incrementa modestamente, como se ha valorado en reportes del Grupo Pediátrico de Cáncer con el esquema a base de lomustina, vincristina y prednisona<sup>14</sup>.

Sin embargo, en el paciente pediátrico existe evidencia controversial con el manejo de temozolamida concomitante

con radioterapia, que se ha valorado en pacientes pediátricos sin ningún beneficio en términos de SLE o SG<sup>15-17</sup>, así como, en pacientes con GAG recurrentes, con el esquema prolongado de 90 mg/m<sup>2</sup> por 21 días durante cuatro semanas, sin beneficio en la SG, del estudio en fase II de Nicholson, et al.<sup>18</sup>, en contraposición con los estudios en que se reporta el impacto en el CL, la SLE y la SG, como en el de Stupp, et al.<sup>19</sup>, en el cual la mayoría de la población estuvo constituida por adultos.

En los pacientes menores de tres años, de forma posterior al tratamiento quirúrgico, la radioterapia se reserva sólo en casos necesarios, como cuando se produce una progresión de la enfermedad o un control inadecuado con quimioterapia, debido a la morbilidad tardía que puede conferir la radioterapia. Y en caso de poder postergar la radioterapia adyuvante, el manejo se debe realizar con quimioterapia con esquemas basados en lomustina, vincristina, prednisona, ifosfamida, carboplatino y etopósido<sup>20,21</sup>.

El principal objetivo del presente estudio fue valorar los factores pronósticos y su impacto en términos de CL y SG en pacientes con diagnóstico de GAG con manejo multimodal en el HIMFG.

### Objetivo principal

Evaluar los factores pronósticos en términos de SG y CL en pacientes con diagnóstico de GAG manejados con radioterapia externa en el HIMFG.

### Objetivos secundarios

Identificar los factores pronósticos en relación con las características de la neoplasia en términos de localización, así como el impacto del manejo multimodal en el CL y la SG.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio observacional y retrospectivo valoró a todos los pacientes con diagnóstico de GAG en el periodo comprendido entre 2008 y 2013 en el Servicio de Radioterapia Pediátrica del HIMFG. Los pacientes que se analizaron fueron los que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes de 0-17 años.
- Pacientes con diagnóstico histológico y/o de imagen de GAG (en caso de localización en el tallo cerebral), sin importar la localización.
- Pacientes con Lansky del 100-60%.
- Pacientes con diagnóstico de GAG que hubieran recibido manejo de radioterapia externa y/o quimioterapia con esquema a base de ifosfamida-carboplatino-etopósido (ICE) y/o temozolamida de forma concomitante y/o adyuvante.

Se consideraron criterios de exclusión los siguientes:

- Pacientes con concurrencia o antecedentes de malignidad en los cinco años previos (excepto lesiones benignas o en relación con síndromes genéticos).
- Pacientes con condiciones médicamente inestables para recibir manejo de radioterapia externa (hemodinámica, neurológica, metabólica o infectológicamente).

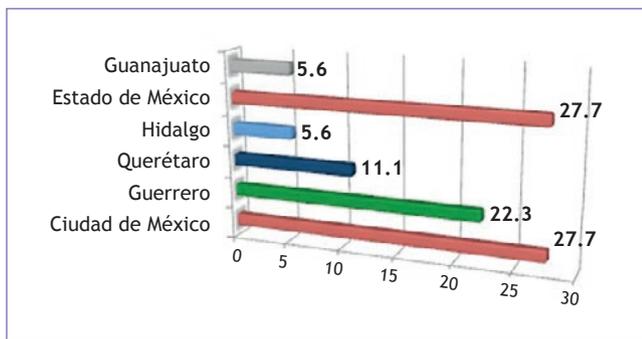


Figura 1. Distribución del porcentaje de pacientes con GAG por entidad federativa.

## Técnicas y procedimientos

Los pacientes previamente valorados por el Departamento de Neurocirugía del HIMFG y hospitales con convenio con éste con diagnóstico compatible de GAG por imagen o con corroboración histológica previa manipulación quirúrgica.

## Tratamiento quirúrgico

Los procedimientos quirúrgicos contemplados por el departamento de referencia en algunos pacientes fueron RTG o resección máxima (> 90%), resección subtotal (< 90%) y colocación del sistema de drenaje de derivación ventricular de acuerdo al contexto clínico de cada paciente. La extensión de la cirugía se valoró con un estudio de imagen: tomografía o resonancia magnética 24-72 h postoperatoria.

## Tratamiento de radioterapia

Se otorgó el tratamiento de radioterapia externa con un acelerador lineal (Varian System®), con energía de 6 MV, con sistema de planeación Eclipse® versión 7.3, en todos los casos a base de técnica 3D conformal con campos coplanares y no coplanares con una dosis con un rango de BED de 50-60 Gy. En los casos de GBM se definió el GTV como un tumor evidenciado por imagen o lecho quirúrgico con realce al contraste en la imagen de resonancia magnética (previamente fusionada); CTV1 como GTV + edema perilesional caracterizado en la secuencia FLAIR/T2 + 1 cm de margen; PTV1 como CTV1 + 3-5 mm; CTV2 como GTV + 1 cm de margen, y PTV2 como CTV2 + 3-5 mm. En caso de AA y localización en el tallo, el GTV se definió como el tumor evidenciado por imagen con realce al contraste en la imagen de resonancia magnética; CTV como GTV + 1 cm, y PTV como CTV + 3-5 mm.

El fraccionamiento del paciente en su mayoría se otorgó de forma convencional y sólo en dos pacientes se decidió el manejo de fraccionamiento alterado con hipofraccionamiento, debido a la no certeza de la estabilidad neurológica del paciente, pero posteriormente a la mejoría se contempló el escalamiento de dosis y la segunda fase se otorgó en fraccionamiento convencional para un BED de 60 Gy.

## Tratamiento de quimioterapia

El manejo de quimioterapia se otorgó a base del esquema siguiente:

- Ifosfamida: 2 g/m<sup>2</sup> al día por 1 día.
- Carboplatino: 30 mg/m<sup>2</sup> por 3 días.
- Etopósido: 100 mg/m<sup>2</sup> por 2 días.
- Temozolamida: 100 mg/m<sup>2</sup> por 5 días en cada ciclo al menos por 6 ciclos.

Algunos hospitales con convenio con el HIMFG no se ofrecieron el manejo con quimioterapia.

## Vigilancia

El esquema de vigilancia se realizó con una resonancia de cráneo contrastada trimestral el primer año y cada cuatro meses en el segundo año, cada semestre en el tercero y tanto en el cuarto como en el quinto año anualmente o de manera precoz a dicho periodo por razón clínica necesaria.

## Análisis de la información

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico GraphPad Prism® versión 6.0 y se realizó para la estadística descriptiva la determinación de la mediana por el tipo de distribución de la población. Para el cálculo y obtención de la SG se realizó la valoración *log-rank*, con diferentes pruebas de Gehan-Breslow-Wilcoxon. Respecto a la afección de GAG por entidad federativa y la distribución de la localización intracraneal de la neoplasia se realizó la determinación de gráficas de distribución.

## RESULTADOS

En el Servicio de Radioterapia del HIMFG, durante el periodo comprendido entre 2008 y 2013, se valoraron 102 pacientes con diagnóstico de glioma, 18 (17.6%) de los cuales pertenecían a GAG. La mayoría de los pacientes valorados provenían de la Ciudad de México y el Estado de México (Fig. 1).

La mediana de edad de afección de los pacientes con diagnóstico de lesiones intracraneales de GAG fue de cinco años, sin predominio del sexo (Tabla 1), y respecto a la localización, la más frecuente fue la infratentorial (la de 10 [55.6%] pacientes pertenecía específicamente al tallo). Las histologías reportadas de los pacientes fueron AA y GBM.

Respecto al manejo, hubo 8 (44.4%) pacientes con posibilidad de manejo quirúrgico, y se realizó la máxima resección en 4 (22.2%). A los pacientes a los que no se les ofreció ningún manejo quirúrgico inicial por la localización o alguna otra limitante, se les ofreció el manejo con radioterapia externa.

Todos los pacientes (n = 18) recibieron radioterapia externa y/o concomitancia o adyuvancia de quimioterapia basada en el esquema ICE y/o temozolamida. En algunos pacientes el manejo de radioterapia externa presentó una prolongación de la prostración por las comorbilidades de los manejos concomitantes, así como por el aumento de la hipertensión intracraneana con una mejoría con los cambios de válvula de derivación ventricular.

## Análisis del control local

En la mayoría de los pacientes, la adherencia al seguimiento posterior al tratamiento no fue adecuada, principalmente

Tabla 1.

Características de los pacientes y enfermedad	Total: 18 pacientes (100%)
Edad	Mediana: 5 años (3-15 años)
Sexo (M:F)	1:1.3
Alteraciones genéticas o síndromes genéticos:	
– Neurofibromatosis tipo 1	1 (5.5%)
Localización:	
– Supratentorial (lóbulos parietales y temporales)	5 (27.8%)
– Infratentorial (tallo y fosa posterior)	13 (72.2%)
Histología (sugerida por imagen y patología):	
– AA	16 (88.9%)
– GBM	2 (11.1%)
Clínica:	
– Cefalea	7 (39%)
– Alteración del nervio craneal	7 (39%)
– Marcha atáxica	6 (33.3%)
– Crisis convulsivas	6 (33.3%)
Manejo quirúrgico:	
– Resección máxima quirúrgica (95-100%)	4 (22.2%)
– Resección subtotal (< 95%)	4 (22.2%)
– Ninguno	10 (55.6%)
Manejo con radioterapia externa (fraccionamiento):	
– Alterado	2 (11.1%)
– Convencional	16 (88.9%)
Dosis total de radioterapia:	
– Menor a 54 Gy	2 (11.1%)
– Igual o mayor de 54 Gy	16 (88.9%)
Quimioterapia:	
– Esquema ICE	1 (5.5%)
– Esquema con temozolamida	5 (27.8%)
– Esquema ICE con temozolamida	10 (55.6%)
– No	2 (11.1%)

M=masculino; F=femenino; Gy=Gray; ICE= esquema de quimioterapia a base de ifosfamida-carboplatino - etopósido.

por los recursos económicos, lo que limitó la obtención de estudios de imagen de control, y sólo se pudo obtener el CL inicial, pero no su adecuado seguimiento para poder así establecer de forma objetiva el periodo libre de enfermedad en todos los pacientes analizados.

En los pacientes en los que se logró recopilar la información de imagen de control del seguimiento posterior al término del tratamiento de radioterapia externa con dosis de 54-60 Gy se observó a los 6-8 meses una respuesta parcial del 50%, y la posterior estabilidad del estado de la enfermedad hasta la defunción, y sólo en tres casos se logró una respuesta completa a los 15 meses del término del tratamiento, y, por lo tanto, una SLE del 100% a tres años.

### Análisis de la supervivencia global

Se logró obtener la información de la supervivencia de todos los pacientes, por lo cual se pudo realizar el análisis. Hubo una

SG del 37% a cinco años, con mediana de 13 meses (Fig. 2).

Posteriormente se realizó el análisis de los diferentes factores inherentes del paciente y de la neoplasia, para valorar su efecto en la SG. No se realizó la correlación de la SG con la edad debido a que en la serie no hubo pacientes menores de tres años, ni tampoco con las alteraciones moleculares, debido a que no se realizaron.

Se observó que los factores con influencia en la SG en esta serie de casos fueron la intervención quirúrgica, la dosis de manejo de radioterapia externa y el tipo de fraccionamiento del tratamiento de radioterapia.

Respecto al procedimiento quirúrgico, se obtuvo una SG a 18 meses del 100, el 50 y el 36% para la resección máxima, la resección subtotal y ninguna intervención quirúrgica (Fig. 3). La SG presentó un aumento con dosis de radioterapia externa mayores de 54 Gy con una mediana de supervivencia de 19 meses versus 7 meses con dosis menores ( $p = 0.0002$ ) (Figs. 4 A y B).

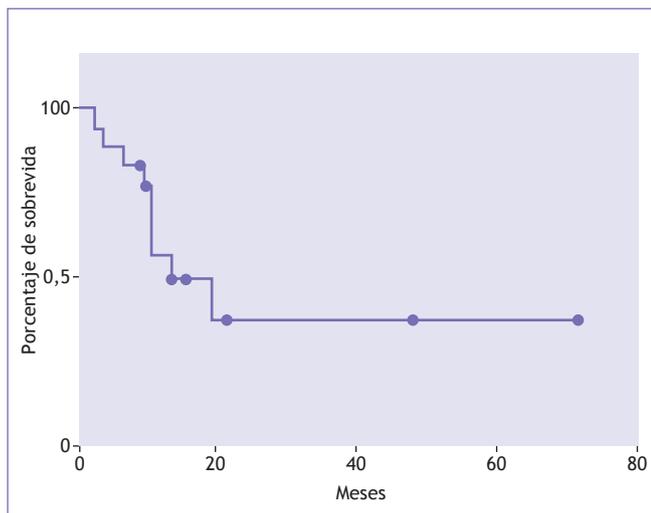


Figura 2. Gráfica de análisis de SG por Logrank (Mantel Cox test).

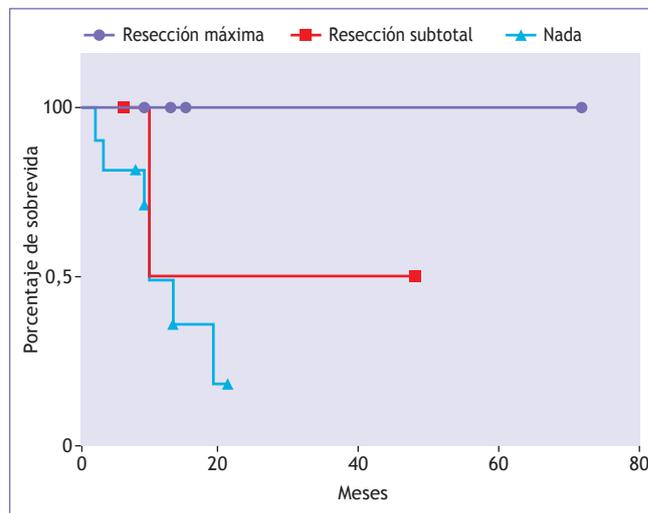


Figura 3. Gráfica de SG de acuerdo a la intervención quirúrgica por análisis Logrank,  $p=0.04$  (por evaluación de tendencia, trend test).

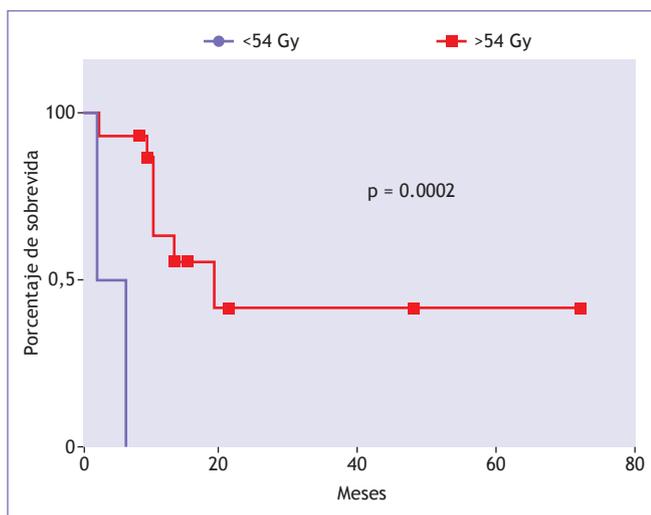


Figura 4 A. Gráfica de SG de acuerdo a la dosis total de radioterapia externa conformal 3D con significancia estadística  $p=0.0002$ , por análisis Logrank (Gehan - Breslow -Wilcoxon test).

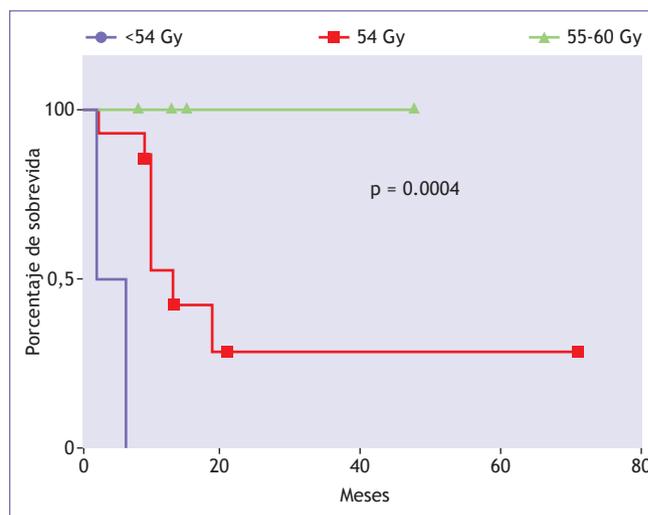


Figura 4 B. Gráfica de SG de acuerdo a las diferentes dosis total de radioterapia externa conformal 3D, por análisis Logrank (Gehan - Breslow -Wilcoxon test).

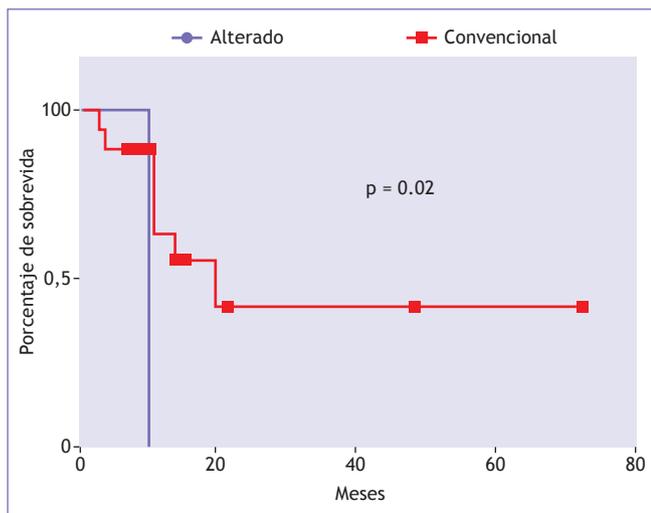


Figure 5. Gráfica de SG de acuerdo al tipo de fraccionamiento radioterapia externa conformal 3D, por análisis Logrank (Mantel Cox test).

En la valoración del tipo de fraccionamiento se encontró una mejoría de la SG con el fraccionamiento convencional, con una mediana de 20 versus 10 meses ( $p = 0.02$ ) (Fig. 5).

También se analizaron factores como la histología del tumor y el manejo con quimioterapia, pero no se encontró que ninguno de ellos tuviera un impacto en la SG.

### DISCUSIÓN

En el presente estudio se observó una prevalencia de GAG del 17% en nuestra población pediátrica, cifra semejante a lo reportado en la literatura<sup>13</sup>. La mediana de edad de afección de los pacientes fue de cinco años, no hubo predominio de sexo y la localización más frecuente fue la infratentorial (específicamente el tallo), lo que provocó una importante limitante para la decisión de intervención quirúrgica. Aunque en este estudio no se ofreció ninguna intervención quirúrgica cuando la localización era en el tallo (55.6%), ni toma de

biopsia, debemos puntualizar que esta última hubiese sido de gran importancia para la valoración de la estirpe histológica que sustenta la mejor terapéutica para predecir el comportamiento del tumor, como se ha descrito en la literatura mundial<sup>22</sup>.

Respecto a la determinación de los factores pronósticos moleculares y genéticos (mutaciones, alteraciones cromosómicas o síndromes genéticos) con impacto en la SG, como se ha reportado en la literatura mundial<sup>2,23</sup>, en el presente estudio no se logró valorar debido a que en la institución no se realizaron determinaciones o perfiles moleculares. Y sólo se evidenció por el cuadro clínico un paciente con síndrome de neurofibromatosis tipo 1 (5.6%).

En cuanto al manejo de los pacientes, se realizó cirugía con resección máxima en el 22.2% de casos y con resección subtotal en el 22.2%, excepto en los casos de localización en el tallo. De forma posterior al manejo quirúrgico o en caso de no ser candidato a éste, se ofreció inmediatamente radioterapia externa en su mayoría con fraccionamiento convencional y, como se ha observado en los resultados, con una mejoría de la SG, con una mediana de dosis de 54 Gy. Dicha predominancia de dosis fue por los grandes volúmenes y la restricción de los órganos de riesgo. La radioterapia externa fue concomitante y adyuvante con temozolamida, excepto en dos casos (11.1%) en que no se ofreció quimioterapia.

En este estudio no se logró determinar adecuadamente la valoración del CL en el seguimiento por la falta de obtención de estudios de imagen, como ya se ha comentado, lo cual repercutió en la valoración del periodo libre de progresión (PLP). Sin embargo, en los pacientes en los que se logró valorar con estudios de control posterior al tratamiento, se observó a los seis meses estabilidad de la enfermedad y de los ocho meses en adelante una respuesta parcial de al menos 50% y en tres casos una respuesta completa a los 15 meses; el resto de los pacientes presentaron estabilidad de la enfermedad por máximo 12 meses hasta la progresión y defunción.

Los pacientes en que se logró la respuesta completa a los 15 meses tuvieron un periodo libre de enfermedad (PLE) a tres años. Cabe señalar que estos pacientes tuvieron al menos resección subtotal y manejo con radioterapia externa con dosis mayores de 55 Gy y quimioterapia adyuvante por seis ciclos como máximo, y en un caso, a pesar de que la estirpe histológica corroborada fue GBM con resección subtotal con radioterapia externa con concomitancia con temozolamida y adyuvancia con esquema ICE, se logró la respuesta completa con un PLE de 42 meses.

En relación con la SG del 37% a cinco años obtenida en el presente estudio, es ligeramente menor a lo reportado en la literatura, lo cual probablemente tenga relación con el alto porcentaje de pacientes sin intervención quirúrgica por la localización en el tallo, aunque en el análisis de factores en el presente estudio el factor de la localización tumoral no fue estadísticamente significativo en la intervención de la SG<sup>21</sup>.

Un factor que influyó en la SG en este estudio fue la máxima resección quirúrgica, visible desde los 18 meses, con un importante decremento del 50% cuando no se logró la resección máxima y peor cuando no se realizó ninguna intervención quirúrgica.

Otro factor importante que se valoró en el presente estudio fue el manejo de radioterapia externa, con dosis

mayores de 54 Gy y el fraccionamiento convencional otorgado, que impactó a favor de la SG; aunque en la literatura sólo se ha comentado que la dosis sugerida es de 55.8 Gy<sup>22</sup>, en este estudio se observó la tendencia de la dependencia de la SG con mayor dosis, así como su mejoría con el fraccionamiento convencional, como ya ha sido propuesto por autores como Chan, et al. en 2002<sup>24</sup>.

Aunque se ha reportado que la histología del tumor impacta en la SG reduciendo el 50% cuando se comparan los GBM con los AA, en esta serie de casos no se observó dicha tendencia<sup>11</sup>, debido probablemente a que los pacientes con diagnóstico de GBM fueron intervenidos quirúrgicamente al menos con resección subtotal y manejo con radioterapia externa con dosis total de 60 Gy con fraccionamiento convencional y quimioterapia concomitante en seis ciclos.

Aunque la quimioterapia no modificó la SG de forma estadísticamente significativa como factor único en este grupo de pacientes, al valorar el gráfico existe una tendencia de mejoría; como se ha observado en la literatura de estabilidad de la enfermedad<sup>23</sup>.

## CONCLUSIÓN

En el presente estudio se encontraron como factores pronósticos de la SG en pacientes pediátricos con diagnóstico de GAG intracraneales principalmente la resección máxima y posteriormente el manejo adyuvante con radioterapia externa a dosis mayores de 54 Gy y como máximo 60 Gy con fraccionamiento convencional.

## BIBLIOGRAFÍA

- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97-109.
- Pollack IF, Finkelstein SD, Woods J, et al. Expression of p53 and prognosis in children with malignant gliomas. *N Engl J Med.* 2002;346(6):420-7.
- Liu W, James CD, Frederick L, Alderete BE, Jenkins RB. PTEN/MMAC1 mutations and EGFR amplification in glioblastomas. *Cancer Res.* 1997;57(23):5254-7.
- Rickert CH, Sträter R, Kaatsch P, et al. Pediatric high grade astrocytomas show chromosomal imbalances distinct from adult cases. *Am J Pathol.* 2001;158(4):1525-32.
- Mehta V, Chapman A, McNeely PD, Walling S, Howes WJ. Latency between symptom onset and diagnosis of pediatric brain tumors: an Eastern Canadian geographic study. *Neurosurgery.* 2002;51(2):365-72.
- Steffen-Smith EA, Shih JH, Hipp SJ, Bent R, Warren KE. Proton magnetic resonance spectroscopy predicts survival in children with diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol.* 2011;105 (2):365-73.
- Duffner PK. Diagnosis of brain tumors in children. *Expert Review Neurother.* 2007;7(7):875-85.
- Cage TA, Mueller S, Haas-Kogan D, Gupta N. High grade Gliomas in Children. *Neurosurg Clin N Am.* 2012;23 (3):515-23.
- Fulton DS, Urtaun RC, Scott-Brown I, et al. Increasing radiation dose intensity using hyperfractionation in patients with malignant glioma. Final report of a prospective phase I-II dose response study. *J Neurooncol.* 1992;14(1):63-72.
- Packer RJ, Boyett JM, Zimmerman RA, et al. Hyperfractionated radiation therapy (72 Gy) for children with brain stem gliomas. A Childrens Cancer Group Phase I/II Trial. *Cancer.* 1993;72(4):1414-21.
- Wisoff JH, Boyett JM, Berger MS, et al. Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group trial no. CCG-945. *J Neurosurg.* 1998;89(1):52-9.

12. Hyder DJ, Sung L, Pollack IF, et al. Anaplastic mixed gliomas and anaplastic oligodendroglioma in children: results from the CCG 945 experience. *J Neurooncol.* 2007;83(1):1-8.
13. Gupta N. *Pediatric CNS Tumors.* 2.a ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010. p. 37-43.
14. Sposto R, Ertel IJ, Jenkin RD, et al. The effectiveness of chemotherapy for treatment of high grade astrocytoma in children: results of a randomized trial. A report from the Childrens Cancer Study Group. *J Neurooncol.* 1989;7(2):165-77.
15. Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, et al. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol.* 2011;13(3):317-23.
16. Lashford LS, Thiesse P, Jouvét A, et al. Temozolomide in malignant gliomas of childhood: a United Kingdom Children's Cancer Study Group and French Society for Pediatric Oncology Intergroup Study. *J Clin Oncol.* 2002; 20(24):4684-691.
17. Estlin EJ, Lashford L, Ablett S, et al. Phase I study of temozolomide in paediatric patients with advanced cancer. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Br J Cancer.* 1998;78(5):652-61
18. Nicholson HS, Kretschmar CS, Krailo M, et al. Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2007;110(7):1542-50.
19. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1375-82.
20. Finlay JL, Boyett JM, Yates AJ, et al. Randomized phase III trial in childhood high-grade astrocytoma comparing vincristine, lomustine, and prednisone with the eight-drugs-in-1-day regimen. Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1995;13(1):112-23.
21. Wolff JE, Gnekow AK, Kortmann RD, et al. Preradiation chemotherapy for pediatric patients with highgrade glioma. *Cancer.* 2002;94(1):264-71.
22. Packer RJ. Primary central nervous system tumors in children. *Curr Treat Options Neurol.* 1999;1(5):395-408.
23. Sung T, Miller DC, Hayes RL, Alonso M, Yee H, Newcomb EW. Preferential inactivation of the p53 tumor suppressor pathway and lack of EGFR amplification distinguish de novo high grade pediatric astrocytomas from de novo adult astrocytomas. *Brain Pathol.* 2000;10(2):249-59.
24. Chan JL, Lee SW, Fraass BA, et al. Survival and Failure Patterns of High-Grade Gliomas After Three-Dimensional Conformal Radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1635-42.



ARTÍCULO ORIGINAL

## Estudio de costo-beneficio del tratamiento profiláctico de la neutropenia febril con pegfilgrastim versus filgrastim en pacientes pediátricos con tumores sólidos

Norma Araceli López-Facundo<sup>1,\*</sup>, Ma. Guadalupe Valois-Escamilla<sup>2</sup>, Isidoro Tejocote-Romero<sup>1</sup>, Cecilia Rodríguez-Castillejos<sup>3</sup> y Yanet Jaimes-García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología Pediátrica; <sup>2</sup>Servicio de Pediatría y Servicio de Hematología Pediátrica; <sup>3</sup>Hospital Materno-Infantil, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM), Toluca, Estado de México, México

Recibido el 5 de diciembre de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017  
Disponible en Internet el 10 de julio de 2017

### PALABRAS CLAVE

Costo-beneficio;  
Pegfilgrastim;  
Neutropenia febril

**Resumen Antecedentes:** La neutropenia febril (NF) es una de las principales complicaciones de los pacientes oncológicos, que incrementa exponencialmente los costos del tratamiento. El pegfilgrastim es la forma pegilada del filgrastim y podría disminuir la severidad y duración de la NF, así como los costos. **Objetivo:** Analizar el costo-beneficio del tratamiento profiláctico de la NF con pegfilgrastim versus filgrastim en pacientes pediátricos con tumores sólidos. **Métodos:** Se realizó un estudio de costo-beneficio en el cual se analizaron los expedientes clínicos completos de pacientes pediátricos con tumores sólidos y NF que recibieron tratamiento profiláctico con pegfilgrastim versus filgrastim. Se consideraron las variables clínico-demográficas, los eventos de NF y los días de estancia hospitalaria, así como las complicaciones y el costo global relacionados, con búsqueda de diferencias mediante t de Student y  $\chi^2$ . **Resultados:** Se incluyeron 26 pacientes con un total de 106 cursos de quimioterapia. A 14 (53.8%) pacientes se les administró filgrastim y 12 (46.1%) recibieron pegfilgrastim. El 57.6% eran del género masculino. El promedio de días de estancia hospitalaria y el costo fueron significativamente mayores en el grupo de filgrastim que en el de pegfilgrastim ( $p < 0.001$ ). **Conclusión:** El uso del pegfilgrastim disminuyó el número de eventos de neutropenia y fiebre, los días de estancia hospitalaria y los costos hasta en un 30%. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [oncouaem2009@hotmail.com](mailto:oncouaem2009@hotmail.com) (N.A. López-Facundo)

## INTRODUCCIÓN

Los costos asociados a hospitalizaciones por NF se agregan de manera significativa a los costos médicos directos del tratamiento del cáncer y suponen una pesada carga financiera en la atención global de estos pacientes<sup>1-4</sup>. Los individuos que presentan NF pueden ser tratados en forma hospitalaria o ambulatoria de acuerdo al riesgo de complicaciones<sup>5</sup>. Se han realizado múltiples modelos de costo-utilidad con el objetivo de comparar los efectos económicos de diferentes alternativas terapéuticas. Se han reportado estudios aleatorizados con sargramostim, filgrastim y pegfilgrastim, que han mostrado significativamente menos eventos de NF, menos días de estancia hospitalaria relacionados con ésta y, por consiguiente, menores costos relacionados con estos eventos<sup>6</sup>. En otros estudios de farmacoeconomía realizados en EE.UU. se ha observado una disminución de los costos con el uso de profilaxis primaria en los pacientes que reciben quimioterapia. Entre los fármacos estimuladores de colonias de granulocitos, el pegfilgrastim parece ser superior al filgrastim en términos de minimización de costos, y la profilaxis primaria parece ser menos costosa que la secundaria. Se ha observado una disminución del riesgo de mortalidad por infecciones, así como el beneficio al lograr mantener la intensidad de la dosis de quimioterapia con el apoyo de estimuladores de colonias de granulocitos<sup>7-10</sup>. Un modelo de costo-utilidad basado en la práctica clínica habitual para el tratamiento de la NF con hospitalización inmediata o terapia ambulatoria realizado en EE.UU. ha aportado evidencia sólida que indica que el pegfilgrastim no sólo es rentable, sino que también genera ahorro en los costos en las áreas clínicas, reduciendo la media de los costos-día de hospitalización estimados en pacientes que sobrevivieron al evento de NF con respecto a aquéllos que fallecieron. En condiciones basales el pegfilgrastim resulta superior al filgrastim y a otros estimuladores de colonias de granulocitos, con unos costos y efectividad previstos de 4,203 USD y 12,361 días de vida ajustados por calidad (*Quality Adjusted Life Days* [QALD]) en el caso de ningún factor, de 3,058 USD y 12.967 QALD con pegfilgrastim y de 5,655 USD y 12,698 QALD con el uso de filgrastim, lo que indica que la administración profiláctica de pegfilgrastim produce beneficios tanto clínicos como económicos<sup>3-12</sup>. En el Reino Unido, Alemania y Japón se han realizado estudios con estimuladores de colonias de granulocitos en cáncer de mama y se ha estimado que el riesgo absoluto de NF asociada con pegfilgrastim es un 5.5% menor que con 11 días de filgrastim (7 vs. 12.5%) y un 10.5% menor que con 6 días de filgrastim (7 vs. 17.5%). Se mostró una costo-eficacia incremental muy elevada por año de vida ganado, encontrando un ahorro de hasta 2,229 euros, con una ganancia de 0.039 años de vida ajustados por calidad con el uso de profilaxis primaria con pegfilgrastim<sup>13-16</sup>. En países europeos se han realizado estudios de costo-eficacia de estimuladores de colonias de granulocitos como filgrastim biocomparable y pegfilgrastim<sup>17</sup>. La profilaxis o tratamiento de la NF con el biocomparable ha sido rentable en todos los escenarios posibles de tratamiento en relación con filgrastim y pegfilgrastim<sup>18-30</sup>. Se han realizado pocos estudios clínicos pediátricos para validar la seguridad y efectividad del pegfilgrastim en niños. Sin embargo, los ya reportados indican buena tolerancia y seguridad, con pocos efectos secundarios<sup>31,32</sup>. El objetivo del presente estudio fue evaluar la relación entre el

costo y el beneficio del uso profiláctico de NF con pegfilgrastim versus filgrastim en pacientes pediátricos con tumores sólidos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en un estudio de costo-beneficio los expedientes clínicos de pacientes pediátricos con tumor sólido maligno que recibieron quimioterapia mieloablativa por un mínimo de cuatro cursos en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Materno-Infantil del Instituto de Seguridad del Estado de México y Municipios; recibieron pegfilgrastim (Neulastim®) 100 µg/kg/día en dosis única al sexto día. Se compararon con una cohorte histórica de pacientes que recibieron filgrastim (Inmunef® o Neupogen®) 5 µg/kg/día del día 6 al 15 durante el periodo de diciembre de 2010 a julio de 2013. Se excluyeron los cursos en los cuales los pacientes habían recibido radioterapia simultánea a quimioterapia o un mes antes de quimioterapia. Se estudiaron las siguientes variables clínico-demográficas: edad, género, tipo de tumor, esquema de quimioterapia administrado, número de eventos de NF que ameritaron hospitalización (considerando como neutropenia un total de neutrófilos absolutos menor de 1,500 y fiebre, la temperatura mayor de 38.3 °C en dos ocasiones o un pico febril mayor de 39 °C, según la Organización Mundial de la Salud [OMS]), biometría hemática al ingreso hospitalario, tipo de infección, presencia de complicaciones relacionadas con la NF, número de días de estancia hospitalaria y costo global relacionado con estos eventos. Se consideraron el costo por día-cama, medicamentos incluyendo las dosis extras de filgrastim y estudios de laboratorio y gabinete, entre otros. Los costos fueron proporcionados y cotejados por el Departamento de Contabilidad del hospital basándose en lo publicado en la Gaceta de Gobierno. Los datos se analizaron mediante el *software* SPSS, versión número 17. Se realizó estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central y de dispersión, así como t de Student y  $\chi^2$  para la búsqueda de diferencias en ambos grupos. Se realizó además un análisis bivariado para determinar el riesgo de hospitalización.

## Implicaciones éticas

El presente proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del hospital.

## RESULTADOS

Se analizaron exhaustivamente los expedientes de 26 pacientes con un total de 106 cursos de quimioterapia. El 57.6% de los pacientes correspondieron al sexo masculino y el 42.3%, al femenino, con una edad promedio al primer curso de quimioterapia de 91.4 ± 66.1 meses (9-192 meses). En la tabla 1 se describen los principales tumores que se incluyeron en el estudio. De los 106 cursos de quimioterapia, se administró profilaxis con pegfilgrastim a 52 ocasiones, lo que correspondió a 12 (46.1%) pacientes.

Las principales quimioterapias utilizadas en estos pacientes se describen en la [tabla 1](#). Se usaron las siguientes dosis:

**Tabla 1.** Características de los pacientes pediátricos con tumores sólidos que recibieron profilaxis de la NF con filgrastim versus pegfilgrastim

	Filgrastim (n = 14)	Pegfilgrastim (n = 12)
Edad en meses	Media: 97 (12-204)	Media: 112 (12-192 )
Género:		
– Masculino	8	7
– Femenino	6	5
Diagnóstico:		
– Rabdiosarcoma	3	3
– Tumores germinales	3	2
– Sarcomas de partes blandas	2	2
– Tumor de Wilms	1	0
– Neuroblastoma	2	2
– Otros	3	3
Tipo de quimioterapia*:	N53	N53
– ICE	25	27
– VAI-VIE	24	25
– VAC	4	1

\*Número de cursos de quimioterapia.

ICE: ifosfamida/etoposide with or without carboplatin; VAC: vincristine, actinomycin, cyclophosphamide; VAI: vincristine, actinomycin, ifosfamida; VIE: vincristine, ifosfamida, etoposide.

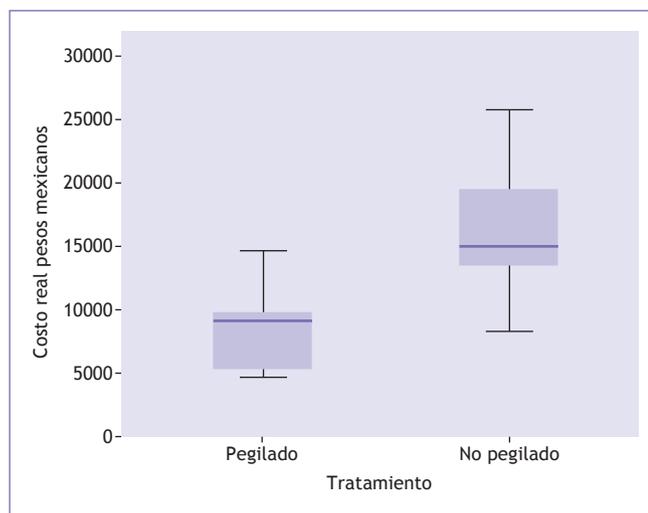
- ifosfamida 1.8 g/m<sup>2</sup> subcutáneos (sc.) días 1-5, carboplatino 450 mg/m<sup>2</sup> sc. día 1, etoposido 100 mg/m<sup>2</sup> sc. días 1-5 (ICE)
  - vincristina 2 mg/m<sup>2</sup> sc. día 1, ifosfamida 1.8 g/m<sup>2</sup> sc. días 1-5, actinomicina D 15 µg/kg días 1-5, etoposido 100 mg/m<sup>2</sup> sc. días 1-5 (VAI-VIE);
  - vincristina 2 mg/m<sup>2</sup> día 1, adriamicina 35 mg/m<sup>2</sup> sc. días 1-2, ciclofosfamida 2.1 g/m<sup>2</sup> sc. días 1-2 (VAC).
- Se presentó NF que ameritó hospitalización en 35 ocasiones: en 9 de 53 cursos de quimioterapia que recibieron

profilácticamente pegfilgrastim y en 26 de 53 cursos tratados profilácticamente con filgrastim. En el análisis bivariado para el riesgo de hospitalización en pacientes tratados con pegfilgrastim se obtuvo una *odds ratio* de 0.21 (intervalo de confianza del 95%: 0.08-0.5; p 0.001), lo que indica que el uso de pegfilgrastim disminuyó significativamente el número de hospitalizaciones. Se observó una mayor frecuencia de hospitalización en el género masculino, sin alcanzar significancia estadística (p = 0.101). En cuanto a la cuenta leucocitaria al momento del ingreso a hospitalización por NF, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de leucocitos ni en el de neutrófilos totales, pero no se consideró la cuenta de monocitos al ingreso. Se observó que los pacientes tratados con pegfilgrastim recuperaron la cuenta leucocitaria más rápido que los tratados con filgrastim y que el número de transfusiones de hemoderivados fue mayor en los pacientes tratados con filgrastim. La mayoría de los pacientes presentaron fiebre y neutropenia sin un foco clínico evidente, seguidos de infecciones de las vías respiratorias y gastroenteritis, entre otras. Ingresaron a terapia intensiva por sepsis y/o choque tres pacientes con filgrastim y dos con pegfilgrastim. El promedio de días de estancia hospitalaria fue significativamente mayor en el grupo de cursos de quimioterapia con filgrastim que en el de pegfilgrastim: 5.4 ± 1.5 versus 3.7 ± 1.6 días (p = 0.017) (Tabla 2). Al analizar el costo de los eventos de NF en pesos mexicanos en los dos grupos de tratamiento, se observó que en los cursos de quimioterapia con profilaxis a base de filgrastim se obtuvo una media de \$16,206.3 ± 4,531.1 m/n, mientras que en los tratados con pegfilgrastim fue de \$8,723.8 ± 3,644 m/n, diferencia estadísticamente significativa (p < 0.001) (Fig. 1). El costo global incluyó lo siguiente: días de hospitalización, medicamentos, transfusiones, estudios de laboratorio y gabinete, etc., así como los costos de los estimuladores de colonias de granulocitos (costo de filgrastim: \$1,200 por frasco; costo de pegfilgrastim: \$22,000 por frasco, precio gobierno). La profilaxis con pegfilgrastim disminuyó el costo total que la institución eroga hasta un 25% aproximadamente en comparación con la profilaxis con filgrastim, con un costo global de \$ 1,018,323 y

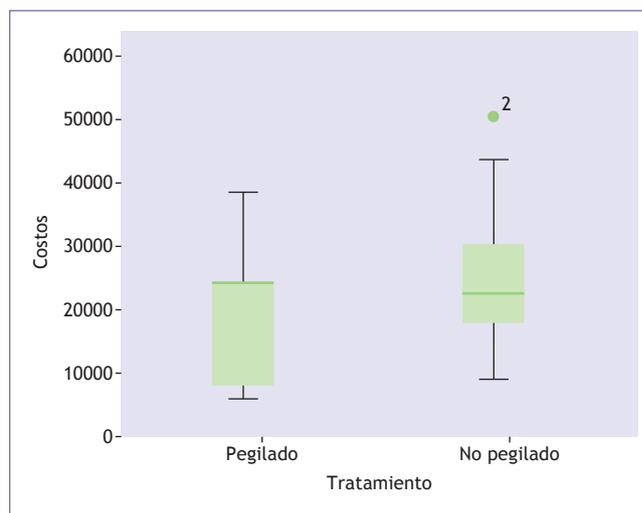
**Tabla 2.** Resultados de la profilaxis de la NF en niños con tumores sólidos tratados con filgrastim versus pegfilgrastim

	Filgrastim (n = 53)	Pegfilgrastim (n = 53)	P
Eventos de NF*	26	9	0.000
Cuenta leucocitaria <sup>†</sup>	851 (100-1,150)/mm <sup>3</sup>	1,066 (160-1,240)/mm <sup>3</sup>	0.55
Neutrófilos totales <sup>†</sup>	204 (0-570)/mm <sup>3</sup>	208 (0-660)/mm <sup>3</sup>	0.95
Tipo de infección:			
– NF sin foco	9	2	
– Infección de las vías respiratorias	7	4	
– Gastroenteritis	6	0	
– Otras	8	2	
Días de hospitalización, promedio (rango)	5.4 (3-9)	3.7 (2-6)	0.017
Costo por evento de neutropenia <sup>‡</sup>	\$ 16,206.00 ± 4,531.00	\$ 8,723.00 ± 3,644.00	0.001
Costo global del tratamiento profiláctico <sup>‡</sup>	\$ 1,278,186.00	\$ 1,018,323.00	0.001

\*Ameritaron hospitalización. <sup>†</sup>Al ingreso hospitalario por NF. <sup>‡</sup>Pesos mexicanos. FN: febrile neutropenia.



**Figura 1.** Costo global por evento de NF en pacientes pediátricos con tumores sólidos tratados profilácticamente con pegfilgrastim versus filgrastim (pesos mexicanos).



**Figura 2.** Costo global de la profilaxis de la NF con filgrastim y pegfilgrastim en pacientes pediátricos con tumores sólidos (pesos mexicanos).

\$1,278,186, respectivamente (Fig. 2). Ambos grupos requirieron apoyo con hemoderivados; en 12 (46.1%) pacientes hospitalizados se transfundieron concentrados globulares y en 11 (42%) pacientes, concentrados plaquetarios, con la siguiente diferencia: los pacientes en los que se administró filgrastim presentaron toxicidad hematológica de grados III o IV (hemoglobina: 6.5-8 g/dl y plaquetas: 25-50,000/mm<sup>3</sup> en el grado III o < 25,000/mm<sup>3</sup> en el grado IV) y ameritaron un mayor número de concentrados globulares y plaquetarios que los pacientes en quienes se administró pegfilgrastim. Sin embargo, se debe mencionar que dentro de este estudio sólo se incluyó el costo de la administración de hemoderivados, sin considerar el costo relacionado con su obtención (estudios de laboratorio, doble serología por cada donador, equipo para sangrar, uso de equipo de laboratorio para cada uno de los hemoderivados, etc.). De la misma manera, en ambos grupos hubo pacientes que ameritaron manejo en terapia intensiva pediátrica; los costos se incrementaron por la gravedad del paciente, el uso continuo de monitores, bomba de infusiones, estudios de laboratorios y gabinete e incluso por la administración de nutrición parenteral, entre otros, siendo la diferencia los días de estancia hospitalaria. Otro de los factores que modificaron esta diferencia de costos fue el uso de antimicrobianos de amplio espectro, antifúngicos y antivirales en los casos necesarios, sin tomar en cuenta el uso de antimicrobianos ambulatorios que no ameritaron hospitalización.

## DISCUSIÓN

En este estudio de costo-beneficio de la profilaxis primaria con filgrastim versus pegfilgrastim en pacientes oncológicos tratados con quimioterapia mieloablativa se consideraron únicamente pacientes que cursaron con NF y ameritaron ingreso hospitalario, sin incluir a aquellos pacientes que requirieron transfusiones o el uso de antimicrobianos de manera ambulatoria. En la literatura internacional se reporta una disminución de entre el 50 y el 60% de los eventos de NF con el uso de estimuladores de colonias de granulocitos de manera profiláctica<sup>1,14</sup>. Durante el periodo de este

estudio se requirió hospitalización en el 33% de todos los cursos. En el estudio de Eldar-Lissai, et al. se reporta que el uso de pegfilgrastim disminuye más del 90% las hospitalizaciones por NF, pero en nuestro estudio la diferencia de hospitalizaciones fue del 47 versus 17% con el uso de filgrastim y pegfilgrastim, respectivamente<sup>1</sup>. Sin embargo, el costo global de la atención se redujo con la administración de pegfilgrastim como profilaxis, debido a los ahorros por la disminución de eventos de NF, del grado de severidad de la NF, de los días-cama desde el ingreso al Servicio de Urgencias y durante el manejo en los distintos servicios (Infectología, Terapia Intermedia o Terapia Intensiva Pediátrica), de los estudios de laboratorio y gabinete, y del uso de antimicrobianos de amplio espectro y transfusiones, así como su eficacia (se consideró como eficacia la recuperación hematológica tomando en cuenta la recuperación tanto de neutrófilos como de monocitos)<sup>20</sup>. El costo agregado al pegfilgrastim fue de \$22,000.00 aproximadamente por cada frasco y el del filgrastim, de \$1,200.00, pero este último se utilizó por 10 días, lo que conllevó un costo total por curso de quimioterapia de \$18,000, que supuso un ahorro del 25%. Sin embargo, este ahorro no se vio reflejado en el número de eventos de NF, en su severidad o en los costos por hospitalización. Otro de los beneficios encontrados con el uso de pegfilgrastim, que además tiene una gran importancia, es que, debido a la disminución de los eventos de NF y a la recuperación más rápida, los pacientes no retrasaron el siguiente curso de quimioterapia, lo cual se pudo ver reflejado en la supervivencia, tal como se ha reportado en la literatura internacional<sup>1,3,10,16,19</sup>.

En la actualidad se cuenta con pocos estudios de farmacoeconomía, que serían de gran importancia, ya que servirían como herramienta para la toma de decisiones. De acuerdo a algunos estudios realizados, el uso de la forma pegilada es más eficaz que el filgrastim, por la disminución tanto del costo como de los eventos de NF<sup>1-16</sup>. El análisis de costo-eficacia analizando los años de vida ganados en pacientes pediátricos sobrevivientes tratados con filgrastim versus pegfilgrastim es objeto de un nuevo estudio, que aún está inconcluso, pero podría inferirse que se evidenciará la eficacia a largo plazo.

## CONCLUSIONES

La profilaxis de la NF con pegfilgrastim en pacientes pediátricos tiene beneficios clínicos y económicos, al igual que en los pacientes adultos, pero los años de vida ganados ajustados por calidad podrían ser mucho mayores en los pacientes pediátricos. Es de vital importancia realizar estudios de farmacoeconomía en nuestro país, con el fin de elegir el mejor tratamiento para nuestros pacientes y el que proporcione mayores beneficios.

## CONFLICTO DE INTERESES

No hubo conflicto de intereses dado que el estudio no fue financiado por la industria farmacéutica. Los costos relacionados con este estudio fueron financiados en su totalidad por nuestra institución.

## BIBLIOGRAFÍA

- Eldar-Lissai A, Cosler LE, Culakova E, Lyman GH. Economic analysis of prophylactic pegfilgrastim in adult cancer patients receiving chemotherapy. *Value Health*. 2008;11:272-9.
- Aapro M, Crawford J, Kamioner D. Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with granulocyte colony-stimulating factors: where are we now? *Support Care Cancer*. 2010;18:529-41.
- Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2011;11:404.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106:2258-66.
- Talcott JA, Whalen A, Clark J, Rieker PP, Finberg R. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol*. 1994;12:107-14.
- Weycker D, Malin J, Barron R, Edelsberg J, Kartashov A, Oster G. Comparative effectiveness of filgrastim, pegfilgrastim, and sargramostim as prophylaxis against hospitalization for neutropenic complications in patients with cancer receiving chemotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2012;35:267-74.
- Caggiano V, Weiss RV, Richert TS, et al. Incidence, cost and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer*. 2008;103:1916-24.
- Renwick W, Pettengell R, Green M. Use of filgrastim and pegfilgrastim to support delivery of chemotherapy: twenty years of clinical experience. *BioDrugs*. 2009;23:175-86.
- Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2006;42:2433-53.
- Smith TJ, Khatchersian J, Lyman GH, et al. Update of recommendations for the use of with blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006;24:3187-205.
- Lyman G, Lalla A, Barron R, Dubois RW. Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus 6-day filgrastim primary prophylaxis in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP-21 in United States. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:401-11.
- Talcott JA, Whalen A, Clark J, Rieker PP, Finberg R. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol*. 1994;12:107-14.
- Lui Z, Doan QV, Malin J, et al. The economic value of primary prophylaxis using pegfilgrastim compared with filgrastim in patients with breast cancer in the UK. *Appl Health Econ Health Policy*. 2010;7:193-205.
- Whyte S, Cooper KL, Stevenson MD, Madan J, Akehurst R. Cost-effectiveness of granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis for febrile neutropenia in breast cancer in the United Kingdom. *Value Health*. 2011;14:465-74.
- Sehouli J, Goertz A, Steinle T, et al. [Pegfilgrastim vs filgrastim in primary prophylaxis of febrile neutropenia in patients with breast cancer after chemotherapy: a cost-effectiveness analysis for Germany]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010;135:385-9.
- Ishiguro H, Kondo M, Hoshi SL, et al. Economic evaluation of intensive chemotherapy with prophylactic granulocyte colony-stimulating factor for patients with high-risk early breast cancer in Japan. *Clin Ther*. 2010;32:311-26.
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47:8-32.
- Weycker D, Malin J, Kim J, et al. Risk of hospitalization for neutropenic complications of chemotherapy in patients with primary solid tumors receiving pegfilgrastim or filgrastim prophylaxis: a retrospective cohort study. *Clin Ther*. 2009;31:1069-81.
- Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6:109-18.
- Scholz M, Ackermann M, Emmrich F, Loeffler M, Kamprad M. Effectiveness of cytopenia prophylaxis for different filgrastim and pegfilgrastim schedules in a chemotherapy mouse model. *Biologics*. 2009;3:27-37.
- Johnston E, Crawford J, Blackwell S, et al. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:2522-8.
- Lyman GH, Kuderer N, Greene J, Balducci L. The economics of febrile neutropenia: implications for the use of colony-stimulating factors. *Eur J Cancer*. 1998;34:1857-64.
- Hirsch BR, Lyman GH. Pharmacoeconomics of the myeloid growth factors: a critical and systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2012;30:497-511.
- Colester LE, Sivasubramaniam V, Agboola O, et al. Effect of outpatient treatment of febrile neutropenia on the risk threshold for the use of CSF in patients with cancer treated with chemotherapy. *Value Health*. 2005;8:47-52.
- Hershman DL, Wilde ET, Wright JD, et al. Uptake and economic impact of first-cycle colony-stimulating factor use during adjuvant treatment of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:806-12.
- Timmer-Bonte JN, Andag EM, Smit HJ, et al. Cost-effectiveness of adding granulocyte colony-stimulating factor to primary prophylaxis with antibiotics in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:2991-7.
- Costa LJ, Kramer C, Hogan KR, et al. Pegfilgrastim vs filgrastim based autologous hematopoietic stem cell mobilization in the setting of preemptive use of plerixafor: efficacy and cost analysis. *Transfusion*. 2012;52:2375-81.
- Sebban C, Lefranc A, Perrier L, et al. A randomised phase II study of the efficacy, safety and cost-effectiveness of pegfilgrastim and filgrastim after autologous stem cell transplant for lymphoma and myeloma (PALM study). *Eur J Cancer*. 2012;48:713-20.
- Wannesson L, Luthi F, Zucca E, et al. Pegfilgrastim to accelerate neutrophil engraftment following peripheral blood stem cell transplant and reduce the duration of neutropenia, hospitalization, and use of intravenous antibiotics: a phase II study in multiple myeloma and lymphoma and comparison with filgrastim-treated matched controls. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:436-43.
- Aapro M, Cornes P, Abraham I. Comparative cost-efficiency across the European G5 countries of various regimens of filgrastim, biosimilar filgrastim, and pegfilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract*. 2012;18:171-9.
- Crokaert F. Febrile neutropenia in children. *Klinische Padiatrie*. 2008;(Suppl 1):S9-16.
- Fox E, Widemann B, Hawkins DS, et al. Randomized trial and pharmacokinetic study of pegfilgrastim vs. filgrastim after dose-intensive chemotherapy in young adults and children with sarcomas. *Clin Cancer Res*. 2009;15:7361-7.



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

www.gamo-smeo.com



ARTÍCULO ORIGINAL

## Conceptos básicos de genética clínica para la práctica oncológica

Clara Ibet Juárez-Vázquez<sup>1,\*</sup>, Ricardo Alejandro Lara-Aguilar<sup>1</sup>, Francisco Javier Ochoa-Carrillo<sup>2</sup> y Herbert García-Castillo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Life in Genomics, <sup>2</sup>Instituto Nacional de Cancerología y Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México, México

Recibido el 10 de diciembre de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 10 de julio de 2017

### PALABRAS CLAVE

Conceptos de genética;  
Términos de genética;  
Asesoramiento  
genético;  
Cáncer hereditario

**Resumen** Los cánceres hereditarios son frecuentes en la consulta de oncología. Se estima que del 5 al 10% de todas las neoplasias diagnosticadas corresponden a cáncer hereditario. Se requiere de un estudio cuidadoso de la historia familiar y conocimiento de los principios básicos de genética para abordar este tipo de pacientes. El objetivo de este artículo es ofrecer conceptos básicos de genética como una herramienta útil en la práctica clínica de la consulta oncológica, con ejemplos prácticos, así como justificar por qué la especialidad de genética debe ser parte del equipo multidisciplinario en pacientes con sospecha de una condición oncológica hereditaria. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [clarajuarez@lifeingenomics.com](mailto:clarajuarez@lifeingenomics.com) (C.I. Juárez-Vázquez)

## INTRODUCCIÓN: PRINCIPIOS DE LA HERENCIA

Cada rasgo que identificó Mendel en las plantas de guisantes, como forma, color, tamaño, etc., corresponde a la expresión de un gen diferente. El fenotipo se refiere a las características que observamos (morfológicas, fisiológicas o bioquímicas), como el color de los ojos, mientras que el genotipo es la constitución genética cuya expresión e interacción con el medio ambiente permite el fenotipo. Como ejemplo podemos mencionar el color de los ojos, que corresponde al fenotipo; el genotipo se refiere a las variantes de cada gen que influyen en la determinación de esta característica.

La palabra *gen* se define como un fragmento o secuencia de ADN específica que determina una característica<sup>1,2</sup>. El gen es la unidad fundamental de la herencia<sup>3</sup>. Las diferentes versiones de cada gen se denominan *alelos*, es decir, son las formas alternativas de un gen. Por ejemplo, el gen *EYCL3* es uno de los genes que determina el color de los ojos en los humanos<sup>4</sup>, y existen dos alelos para este gen, uno para el color azul de los ojos y otro para el color café.

Todos los genes tienen una posición específica dentro de un cromosoma; esta ubicación se conoce como *locus*<sup>1</sup>. El gen *EYCL3* está en 15q11.2, que se traduciría como cromosoma 15, brazo largo (q), banda 11.2. Dicho *locus* puede estar ocupado por el alelo para el color café o para el color azul de los ojos<sup>4</sup>.

La estructura básica de un gen está conformada por regiones de ADN de tamaño variable que codifican aminoácidos específicos en la proteína, llamados *exones*, mientras que aquellas regiones en los genes que no codifican ningún aminoácido se denominan intrones<sup>5</sup> (Fig. 1).

## HOMOCIGOTO Y HETEROCIGOTO: ALELOS IGUALES Y DIFERENTES

Cuando los dos alelos de un *locus* son iguales, se denominan *homocigotos* y cuando son diferentes uno del otro, se llaman *heterocigotos*. En el ejemplo del color de los ojos, el alelo del color café (C) domina sobre el color azul (a). Así, cuando un par de alelos diferentes (heterocigotos) están presentes (Ca), sólo se observa el rasgo físico codificado por el alelo dominante, es decir, ojos de color café; por el contrario, las personas de ojos azules serían homocigotas para el alelo a (aa).

Cabe señalar que lo anterior se cumple siempre que haya una combinación específica de alelos de *EYCL3* y otros genes. El color de los ojos es un rasgo poligénico en el que influyen varios genes que interactúan con el gen *EYCL3*.

## EJEMPLOS APLICADOS A LA ONCOLOGÍA

### Citocromo CYP2D6

El citocromo P450 es una familia de enzimas encargadas de metabolizar ciertos fármacos; entre ellos, la enzima producto del gen *CYP2D6* metaboliza gran parte del tamoxifeno para convertirlo a su metabolito activo, el endoxifeno. La mayoría de personas metabolizan el tamoxifeno normalmente, pero los homocigotos para el alelo 4 (*CYP2D6\*4*/

*CYP2D6\*4*) manifiestan el fenotipo metabolizador lento; por lo tanto, el tamoxifeno se metaboliza muy lento a endoxifeno, ocasionando la ineficacia del tratamiento. Estos pacientes son candidatos a inhibidores de aromatasa como letrozol, en lugar de tamoxifeno. Es de esperar que heterocigotos con el genotipo *CYP2D6\*1/CYP2D6\*4* manifiesten el fenotipo metabolizador intermedio y tengan reducidos los niveles de endoxifeno, implicando ineficacia clínica. En población mexicana se ha encontrado una frecuencia del 3.1% de metabolizadores lentos para *CYP2D6* y un 20.7% de metabolizadores intermedios, heterocigotos para *CYP2D6\*4*<sup>6</sup>.

El citocromo P450 es un ejemplo de un gen que sigue un patrón de herencia mendeliano donde se expresan ambos alelos en estado heterocigoto, es decir, que es un gen con patrón de herencia codominante. Actualmente se están realizando estudios con gran número de pacientes para determinar si este estudio farmacogenético se debe realizar a todos los pacientes en la práctica clínica rutinaria<sup>7</sup>.

## TIPOS DE HERENCIA

En la especie humana los cromosomas se clasifican en cromosomas sexuales (X, Y) y autosomas (del par 1 al 22), que son idénticos entre ambos sexos. Por tal motivo, una enfermedad autosómica implica que el gen que produce la enfermedad esté presente en los autosomas y ambos sexos suelen estar clínicamente afectados; en las enfermedades ligadas a X, como la hemofilia, el gen que produce la enfermedad está en el cromosoma sexual X y afecta predominantemente a los varones<sup>1</sup>.

Las enfermedades producidas por un solo gen en un locus determinado se denominan *monogénicas* y siguen un patrón de herencia mendeliano. Una enfermedad autosómica dominante se manifiesta cuando un cromosoma porta un alelo mutado a pesar de tener un alelo normal en el otro cromosoma. Por otro lado, la herencia autosómica recesiva se observa cuando ambos cromosomas presentan el alelo mutado; sólo los individuos homocigotos presentan la enfermedad<sup>3</sup>.

## PENETRANCIA Y EXPRESIVIDAD

La penetrancia se define como el porcentaje de individuos con un genotipo específico que expresa el fenotipo esperado. Cuando el genotipo no produce el fenotipo esperado, se denomina *penetrancia incompleta*<sup>1</sup>. Otro concepto relacionado es la expresividad, la cual se define como el nivel de expresión de una característica determinada por un gen. La expresividad variable representa el espectro de expresión de un genotipo específico. Tanto la penetrancia incompleta como la expresividad variable se deben a efectos de interacción génica y a factores ambientales que pueden alterar o suprimir parcial o totalmente el efecto de un gen determinado, por lo que la sola presencia de un gen alterado no garantiza su expresión. El fenotipo es resultado de un genotipo que se expresa en un ambiente específico, es decir, que cada genotipo puede producir varios fenotipos diferentes según las condiciones ambientales e interacciones con otros genes en las que ocurre el desarrollo<sup>1</sup>.

## Ejemplos aplicados a la oncología

El gen *BRCA* es un gen supresor de tumor responsable del 90% de los casos de cáncer de mama y ovario hereditario. Este gen se encarga de la reparación de rupturas de doble cadena del ADN y se hereda de manera autosómica dominante, es decir, que hay un 50% de riesgo de que la descendencia herede el gen de padres afectados. Sin embargo, aunque se tenga un alelo afectado, se requiere que el otro alelo se dañe a lo largo de la vida para que se produzca cáncer, lo que se conoce como teoría de Knudson o del doble golpe (se explicará más adelante).

La penetrancia de este gen es alta pero incompleta; el 41-90% de personas que heredan una mutación presentan el cáncer a lo largo de la vida<sup>8</sup>. La expresividad es variable: algunas personas presentan cáncer de mama, otras, en el ovario y en menor proporción en otros órganos como el páncreas y el peritoneo, y en hombres se da con más frecuencia cáncer de próstata, aunque también pueden padecer cáncer

de mama. Cabe mencionar que también habrá pacientes que presenten más de un tumor a lo largo de su vida y que hay riesgo de cáncer contralateral y cáncer de ovario después de un primer cáncer de mama.

El riesgo de cáncer en portadores de mutaciones *BRCA* aumenta con la edad, debido a la penetrancia incompleta y a la expresividad variable; el desarrollo y comienzo del cáncer no pueden predecirse de manera precisa<sup>3</sup>.

## MUTACIONES Y POLIMORFISMOS

Los cambios en la información genética que son inexplicables por la recombinación de la variabilidad genética preexistente se llaman *mutaciones*. Las mutaciones pueden ser alteraciones en el número o estructura de los cromosomas o deberse a cambios en la secuencia de ADN (por ejemplo, mutaciones puntuales, cambios o sustituciones de una base por otra)<sup>2</sup>.

**Tabla 1.** Principales tipos de mutaciones<sup>1,5,15-17</sup>

Tipo de mutación	Definición
Sustitución de una base	Cambia la base nitrogenada de un solo nucleótido del ADN original por otra distinta. Ejemplo: g.45576A>C, cambia una adenina por una citosina en la posición genómica 45576 del gen
Inserción	Ganancia de uno o más nucleótidos en la secuencia de ADN original. Ejemplo: g.5756_5757insAGG, ocurre una inserción de los nucleótidos AGG entre las posiciones 5756 y 5757, generando un aumento de tres bases en la secuencia del gen
Delección	Eliminación de uno o más nucleótidos en la secuencia de ADN. Ejemplo: g.120_123del, se produce una pérdida de los nucleótidos 120 al 123 de la secuencia del gen
Cambio del marco de lectura	Inserción o delección de nucleótidos en el ADN que afecta a la lectura normal de los codones del ARN y, por tanto, se produce una proteína distinta a la normal. Ejemplo: p.Arg97Profs (p.Arg97fs), ocurre un cambio de aminoácido; la arginina 97 es el primer aminoácido que cambia por una prolina y a partir de ahí cambia el resto de la proteína
Expansión por repetición de trinucleótidos	Secuencia repetida de tres nucleótidos que aumenta en cantidad de modo progresivo alterando potencialmente el tamaño de un gen. Ejemplo: c.53GCA[80], incrementa el número de repetidos GCA (80 veces repetidos los tres nucleótidos) en la secuencia codificante del gen
Cromosómica	Alteración del número o estructura de uno o más cromosomas, afectando a muchos genes que generan cambios fenotípicos importantes. Ejemplo: 47,XY, +21, trisomía 21, presencia de un cromosoma 21 extra
Genómica	Alteración del número haploide de la especie, ocasionando poliploidía. Ejemplo: 69,XXX, triploidía, presencia de 3n, complemento haploide adicional
De sentido equivocado	Cambio del codón del aminoácido natural por otro distinto alterando la función de la proteína. Ejemplo: c.4576A>C; p.Leu126Arg, el cambio de adenina por citosina provoca que cambie el aminoácido leucina normal por arginina
Sin sentido	Cambio del codón del aminoácido natural por un codón de paro ocasionando la terminación prematura de la proteína dejándola sin función. Ejemplo: c.4576A>X; p.Leu126*, el cambio de adenina por citosina provoca que cambie el aminoácido leucina por un codón de terminación de la proteína
Silenciosa	Cambio de un codón codificante por otro sinónimo, por lo que no se altera la secuencia de aminoácidos de la proteína. Ejemplo: c.4576A>C; p.Leu126=, a pesar del cambio de adenina por citosina en la secuencia del gen, el nuevo codón codifica para el aminoácido leucina normal

g: secuencia genómica; p: secuencia proteínica; c: secuencia de ADN codificante.

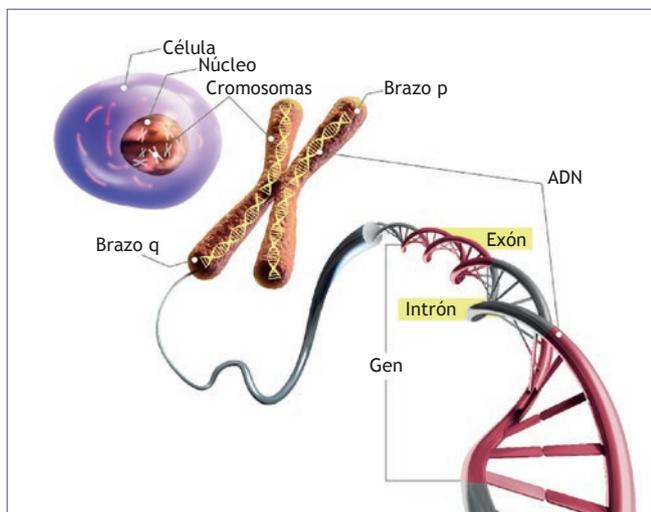


Figura 1. Estructura y localización de un gen.

Las mutaciones son fuente de la evolución, ya que proporcionan la materia prima para que ésta se lleve a cabo. Sin las mutaciones, los genes sólo existirían en una sola forma y los organismos no podrían evolucionar y adaptarse a los cambios ambientales<sup>2</sup>.

Los polimorfismos son variantes genéticas presentes en más del 1% de la población, mientras que las mutaciones están presentes en menos del 1%. Las variantes de un solo nucleótido se llaman *Single Nucleotide Polymorphism* y se distinguen de las mutaciones puntuales por su frecuencia en la población<sup>3</sup>.

Las mutaciones pueden originarse en cualquier célula y en cualquier etapa del ciclo celular. Si la mutación se produce en células somáticas (cualquier célula, excepto los gametos), estas células producirán células hijas iguales a ella, por lo que la mutación sólo será detectable en las células descendientes de la célula original en la que se inició la mutación<sup>2</sup>. Si la mutación se produce en células germinales (ocurre en alguno de los gametos: óvulo o espermatozoide), es posible que sus efectos se expresen de inmediato en la descendencia<sup>2</sup>; esta mutación está presente en todas las células del cuerpo del individuo<sup>3</sup>. En la [tabla 1](#) se ilustran los diferentes tipos de mutaciones, con ejemplos de la nomenclatura en cada caso.

## GENES DE CÁNCER

Los principales reguladores del ciclo celular y de los procesos de división y muerte celular son un grupo de genes; las mutaciones en estos genes son principalmente responsables del desarrollo de cáncer<sup>3</sup>.

En general, las mutaciones que ocurren en los genes que promueven el crecimiento y división de la célula son dominantes, ya que sólo se requiere que una sola copia del gen esté mutada para producir su efecto; estos genes se conocen como *oncogenes*. En células sanas las versiones no mutadas de los oncogenes se conocen como *protooncogenes*. Al mutar se transforman en oncogenes y es entonces cuando contribuyen al desarrollo del cáncer<sup>1</sup>.

Los genes supresores de tumor, al ser inactivos debido a mutaciones recesivas, estimulan la división celular; para este efecto se requiere que ambas copias del gen estén mutadas para producir la inhibición de la división celular. Estos genes se llaman *supresores de tumor*. De esta manera, un organismo puede heredar una copia defectuosa del gen (estado heterocigoto) y no desarrollar la enfermedad, debido a que el otro alelo es silvestre (normal). Sin embargo, los individuos heterocigotos están predispuestos a presentar cáncer porque la inactivación o pérdida del alelo silvestre es lo único que se necesita para eliminar la actividad supresora del tumor, lo que se conoce como *pérdida de heterocigosidad*<sup>1</sup>.

Existe otro grupo de genes, llamados *reparadores del ADN*, que corrigen los errores del sistema durante la división celular, pero estos genes también sufren mutaciones, por lo que se han asociado a varios tipos de cáncer (colorrectal, endometrial, gástrico)<sup>1</sup>.

## Ejemplos aplicados a la oncología

Un ejemplo de oncogén es el gen *KRAS*. Tener mutado un protooncogén como éste es de mal pronóstico para los tumores. Se ha estudiado en el cáncer de colon y el de pulmón, entre otros. En particular, si se encuentra mutado, no se recomienda dar quimioterapia con cetuximab ni panitumumab por la baja tasa de respuesta.

En cuanto a los genes supresores de tumor, están los genes reparadores de mal apareamiento de bases (*Mismatch Repair Genes*) *MSH2* y *MLH1*, causantes del 90% de los casos de síndrome de Lynch o cáncer colorrectal no polipoide hereditario. Este síndrome es autosómico dominante de expresividad variable y penetrancia incompleta. El cáncer más frecuente es el de colon, pero también hay riesgo de presentar cáncer en otros órganos como el estómago, el intestino delgado, el páncreas, el riñón, el endometrio y el ovario. Se presenta a los 50 años en promedio. Son adenocarcinomas de predominio en el colon proximal. Los pacientes con mutación en estos genes tienen hasta el 52-82% de riesgo de desarrollar cáncer a lo largo de la vida. Los genes *MSH2* y *MLH1* corrigen errores de mal apareamiento durante la replicación del ADN. Al estar mutados propician la alteración de otros genes<sup>3</sup>.

## EL CÁNCER ES UNA ENFERMEDAD GENÉTICA

Las células normales llevan a cabo varios procesos en respuesta a señales internas y externas (estimuladoras o inhibitoras): crecen, se dividen, maduran y mueren. En una célula de cáncer algunas de estas señales son interrumpidas, haciendo que la célula proliferen a una velocidad anormalmente mayor por la pérdida de la respuesta a los mecanismos de control normal; así modifican la forma original y producen finalmente una masa celular anormal.

El cáncer surge por mutaciones en el ADN que alteran genes relacionados con la regulación de la división celular. Las radiaciones ionizantes y sustancias químicas son carcinogénicas debido a que rompen el ADN en una o dos de sus hebras activando un oncogén. Virus como el VPH producen cáncer debido a que portan oncogenes que son capaces de

inmortalizar la célula que infectan. Otros cánceres se asocian a defectos en los cromosomas. En la leucemia mieloide crónica se presenta una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 que genera un gen híbrido *BCR-ABL* con actividad oncogénica. Otros cánceres son de tipo hereditario debido a la herencia de genes supresores de tumor mutados<sup>1</sup>.

La mayoría de los tumores tienen decenas de mutaciones puntuales en varios genes. Algunos cánceres pueden tener más de 200 mutaciones. El 95% de las mutaciones son cambios puntuales. Sin embargo, muchas de estas mutaciones se consideran pasajeras (*passenger mutations*), no confieren una ventaja selectiva de crecimiento, mientras unas pocas son conductoras (*drivers mutations*), es decir, que promueven la tumorigénesis. Un tumor típico tiene 2-8 mutaciones conductoras que están relacionadas con vías de señalización que regulan procesos de destino celular, supervivencia y mantenimiento genómico<sup>10</sup>.

### Ejemplos aplicados a la oncología

El retinoblastoma es una enfermedad autosómica dominante producida por la alteración en el gen supresor de tumor *RB1*. La hipótesis de Knudson o teoría del doble golpe (Alfred Knudson, 1971) explica la base genética de este cáncer. Knudson propuso que el retinoblastoma se debe a dos defectos genéticos diferentes y es necesario que ambos sucedan para que se desarrolle el cáncer. En los casos en que el retinoblastoma es unilateral, una sola célula sufre dos mutaciones sucesivas. En casos de retinoblastoma de presentación bilateral, según Knudson, el paciente hereda una de las dos mutaciones necesarias para el cáncer, y, por lo tanto, todas las células contienen la mutación inicial, requiriendo que una célula del ojo sufra una segunda mutación. Cabe señalar que en estos casos hereditarios también hay riesgo de otro tipo de cánceres como sarcomas, osteosarcomas y melanomas<sup>1</sup>.

## CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER SEGÚN SU ORIGEN GENÉTICO

### Cáncer esporádico

El cáncer esporádico resulta de la acumulación adquirida, secuencial y no corregida de mutaciones en células somáticas. La activación de mutaciones en oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumor probablemente sean los primeros eventos de los tumores esporádicos, además de otras mutaciones independientes en al menos 4-5 genes<sup>11</sup>. Otra característica es que la edad de presentación es la esperada para el tipo de cáncer, por lo general no afecta a familiares y frecuentemente existen factores de riesgo ambientales agregados<sup>12</sup>.

### Cáncer familiar

El cáncer familiar se presenta en varios miembros de una familia, pero no es posible reconocer patrones de herencia, no hay genes identificados y se sabe que existe un incremento del riesgo de presentar cáncer en los familiares<sup>13</sup>.

## Cáncer hereditario

El cáncer hereditario afecta a varios miembros de una familia y es posible encontrar patrones de herencia. Generalmente se presenta en personas de menor edad a la esperada para el tipo de cáncer, son cánceres más agresivos y pueden diagnosticarse con base en las características clínicas. En los cánceres hereditarios es importante la identificación de mutaciones germinales en uno de los alelos de los genes de alta susceptibilidad a cáncer. Por ejemplo, en el cáncer de mama hereditario los genes de alta susceptibilidad son *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK 2*, *TP53* y *PTEN*<sup>11,14</sup>.

## ASESORAMIENTO GENÉTICO EN ONCOLOGÍA

El asesoramiento genético consiste en brindar información y orientación al caso índice y sus familiares sobre el papel de los genes y la posibilidad de que los descendientes hereden el riesgo de cáncer, además de explicar las recomendaciones internacionales sobre las estrategias de seguimiento e incluso terapéuticas y quirúrgicas actualmente disponibles, así como las incertidumbres médicas y la ayuda para resolver problemas psicosociales; finalmente, se deben explicar los beneficios y limitaciones de las pruebas moleculares<sup>15</sup>.

Los riesgos de predisposición a cáncer pueden variar entre las familias debido a la intervención de otros genes modificadores o del estilo de vida<sup>15,16</sup>.

El asesoramiento genético es parte primordial del diagnóstico de cáncer y lo realiza el médico genetista. Es necesario llevar a cabo un adecuado asesoramiento genético antes y después de indicar una prueba molecular<sup>15</sup>.

## CONCLUSIONES

Se han introducido conceptos básicos en genética clínica, incluyendo temas de mutaciones, polimorfismos, nociones de nomenclatura, tipos de herencia, así como algunas aplicaciones interesantes en los campos de la farmacogenética, la oncogénesis, los cánceres hereditarios y el asesoramiento genético, que en números posteriores se tratarán a profundidad. El conocimiento de los principios de la genética aplicados a la consulta permitirá un manejo integral del paciente y la mejor comprensión de los estudios genéticos en la práctica oncológica.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra. Silvia Vidal Millán sus valiosos comentarios en la realización del presente manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pierce BA. Fundamentos de genética. Conceptos y relaciones. Editorial Médica Panamericana; 2011.
2. Gardner EJ. Principios de Genética. Editorial LimusaWiley; 1998.
3. Nussbaum RL. Thompson & Thompson, Genetics in Medicine. Editorial Saunders; 2004.

4. Eiberg H, Mohr J. Assignment of genes coding for brown eye colour (BEY2) and brown hair colour (HCL3) on chromosome 15q. *Eur J Hum Genet.* 1996;4:237-41.
5. Salazar-Montes A. *Biología Molecular. Fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud.* Editorial Mc Graw Hill; 2013.
6. Contreras AV, Monge-Cazares T, Alfaro-Ruiz L, et al. Resequencing, haplotype construction and identification of novel variants of CYP2D6 in Mexican Mestizos. *Pharmacogenomics.* 2011;12:745-56.
7. Hoskins JM, Carey LA, McLeod HL. CYP2D6 and tamoxifen: DNA matters in breast cancer. *Nat Rev Cancer.* 2009;9:576-86.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, 2017. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (Accessed Jan 15, 2017).
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, 2017. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (Accessed Jan 15, 2017).
10. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science.* 2013;339:1546-58.
11. Kenemans P, Verstraeten RA, Verheijen RHM. Oncogenic pathways in hereditary and sporadic breast cancer. *Maturitas.* 2004;49:34-43.
12. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2001;344:276-85.
13. American Cancer Society. Genes and Cancer. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002550-pdf.pdf> (Accessed December 31, 2016).
14. ACOG Committee opinion no. 634: Hereditary cancer syndromes and risk assessment. *Obstet Gynecol.* 2015;125:1538-43.
15. Vidal Millán S. Cáncer de Mama Hereditario: Identificación y Elección de Pacientes para Estudio Molecular de los Genes BRCA. *Cancerología.* 2008;3:51-61.
16. Ochoa-Carrillo FJ, Millán SV. [Importance of genetic counseling and molecular diagnosis testing in families at high risk for cancer]. *Cir Cir.* 2006;74:137-42.
17. Solari JA. *Genética Humana. Fundamentos y aplicaciones en Medicina. Médica Panamericana, Cuarta edición;* 2011.
18. Guízar-Vázquez JJ. *Genética clínica. Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias. Editorial manual moderno. Tercera edición;* 2001.



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

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)



ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Radiotrazadores empleados en medicina nuclear para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de próstata

Francisco O. García-Pérez y Sevastián S. Medina Ornelas\*

*Departamento de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México*

Recibido el 16 de diciembre de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 10 de julio de 2017

### PALABRAS CLAVE

Palabras clave:  
Radiotrazadores;  
Cáncer de próstata;  
Medicina nuclear;  
Tomografía por  
emisión de positrones  
con tomografía  
computarizada

**Resumen** El cáncer de próstata (CP) es la causa más común de cáncer en hombres a nivel mundial. Actualmente, la imagen en el CP ha tomado una gran importancia para la estadificación, reestadificación, selección del tratamiento y evaluación de la recurrencia. La imagen molecular con tomografía por emisión de positrones (PET) ha permitido un enfoque personalizado para estos propósitos. Además de estas necesidades clínicas, existe una creciente visión y reto para las nuevas técnicas de imagen molecular, no sólo para detectar la enfermedad metastásica, sino también para proporcionar información importante acerca de la biología tumoral, el pronóstico y, uno de los retos más grandes de las técnicas de imagen no radioisotópicas, la detección de recurrencia en pacientes con niveles bajos de antígeno prostático específico (APE). ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [dr.sevastian@outlook.com](mailto:dr.sevastian@outlook.com) (S.S. Medina Ornelas)

## INTRODUCCIÓN

En México, conforme los datos de Globocan 2012, se diagnostican cada año 14,016 pacientes con CP, lo que representa el 9.5% de todos los tumores de reciente diagnóstico en el país, ocupando el primer lugar en hombres y mujeres (en los hombres ocupa el primer lugar, con el 21.4% de los tumores de reciente diagnóstico)<sup>1,2</sup>.

La imagen, que tiene un rol importante en el CP, incluye la evaluación precisa de la extensión de la enfermedad, la evaluación del sitio de la recurrencia y la monitorización de la respuesta al tratamiento. Las técnicas de imagen en medicina nuclear se encuentran entre los resultados más novedosos de investigaciones relacionadas con la obtención de imágenes en CP, lo cual permite una evaluación mejor que hace algunos años<sup>3-5</sup>.

Actualmente en nuestro país están disponibles y se comercializan varios radiotrazadores para gammagrafía + tomografía por emisión de fotón simple (SPECT) y PET, y muchos otros se encuentran bajo investigación.

La finalidad de la presente revisión es brindar una perspectiva resumida actual de las diferentes opciones de los radiotrazadores empleados en medicina nuclear, tanto en la gammagrafía como en la PET/CT, pero, sobre todo, la utilidad de cada uno de ellos según sea el escenario clínico del paciente.

## RADIOTRAZADORES EMPLEADOS PARA LA GAMMAGRAFÍA + TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE FOTÓN SIMPLE/TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

### Metilendifosfonato

La gammagrafía ósea con difosfonatos radiomarcados con <sup>99m</sup>Tc quizá sea uno de los estudios más realizados en medicina nuclear con la finalidad de detectar metástasis óseas. Los osteoblastos forman la matriz osteoide que posteriormente será mineralizada por los cristales de hidroxapatita. El metilendifosfonato (<sup>99m</sup>Tc-MDP) se une mediante quimioadsorción a los cristales de hidroxapatita en función de dos situaciones: el flujo sanguíneo y la actividad osteoblástica<sup>6,7</sup>.

Conforme la NCCN, el gammagrama óseo está indicado en pacientes con niveles de APE > 20 ng/ml, Gleason ≥ 8, T3, T4 o T2 si APE > 10 ng/ml, o si presentan síntomas<sup>8</sup>. Es un método altamente sensible para detectar metástasis óseas, especialmente osteoblásticas. También puede usarse para evaluar la respuesta al tratamiento, aunque no de una manera semicuantitativa, como en el caso de la tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada (PET/CT)<sup>9</sup>.

Una de las mayores ventajas del gammagrama óseo es que requiere un mínimo del 5% de tasa de recambio óseo para poder detectar una lesión, mientras que los estudios anatómicos como la radiografía requieren un mínimo del 40-50% de dicho recambio para la visualización. Tiene una elevada sensibilidad para la detección de metástasis óseas (llega a ser hasta del 96.9%)<sup>10</sup>; la mayor desventaja de dicho estudio es su baja especificidad, que puede variar del 41 al 57%<sup>10,11</sup>. Por tal motivo, los equipos híbridos (tomografía por emisión de fotón simple con tomografía computarizada [SPECT/CT]) permiten mejorar dicha especificidad, al

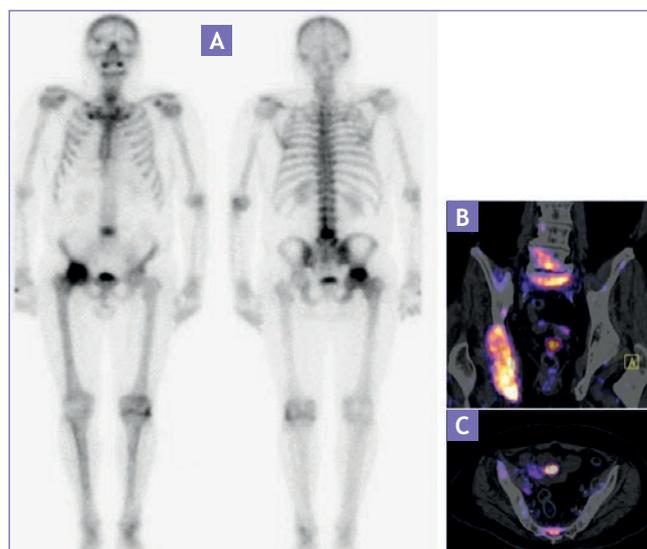


Figura 1. Gammagrama óseo de cuerpo completo en dos proyecciones, donde se observa un aumento focal de la captación anormal a nivel del acetábulo derecho y de L4 (A). Se complementa con la técnica de SPECT/CT para una mejor caracterización (B y C).

fusionar los hallazgos con un estudio tomográfico, logrando una especificidad de hasta el 82%<sup>11</sup> (Fig. 1).

### <sup>99m</sup>Tc-PSMA

El antígeno de membrana prostático específico (PSMA) es una glucoproteína de membrana integral tipo II que ha sido identificado como un homólogo de la proteína folato hidrolasa tipo I; en el sistema nervioso central, escinde al neurotransmisor N-acetil-L-aspartil-L-glutamato (NAAG) en N-acetilaspártato (NAA) y glutamato. Se ha demostrado que en el tejido maligno el PSMA se encuentra fuertemente expresado en el estroma adyacente a la neovasculatura de múltiples tumores sólidos<sup>12-15</sup>.

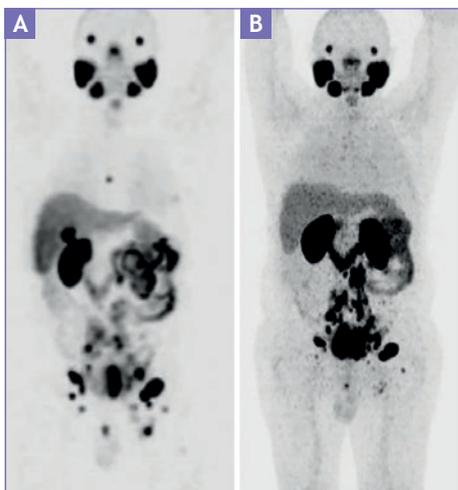
En el CP la sobreexpresión está relacionada con el grado tumoral, la aneuploidía y la recurrencia bioquímica. Una característica importante de este radiotrazador es que se sobreexpresa cuando los tumores se vuelven andrógeno-independientes<sup>16</sup>.

La disponibilidad de gammacámaras y equipos híbridos en diferentes centros hospitalarios, en comparación con los equipos de PET/CT, aún se encuentra centralizada; por tal motivo, se ha buscado la necesidad de marcar este novedoso agente con el radionúclido de mayor disponibilidad, el <sup>99m</sup>Tc.

Sin embargo, todavía no hay estudios reportados en la literatura que reflejen la sensibilidad y especificidad, ya que aún se encuentra en investigación, con resultados muy prometedores, incluso equiparables a los del <sup>68</sup>Ga-PSMA (Fig. 2).

### <sup>99m</sup>Tc-bombesina

Los receptores del péptido liberador de gastrina (GRPR) son receptores acoplados a proteínas G sobreexpresados en muchos tumores sólidos, incluyendo el CP. La bombesina es un péptido de 14 aminoácidos que se une con alta afinidad a los GRPR. Algunos estudios han demostrado que la expresión de



**Figura 2.** A: SPECT/CT de cuerpo completo con  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA, donde se observa una biodistribución habitual y múltiples zonas de captación anormal en relación con las metástasis. B: estudio realizado en el mismo paciente con  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA. En la proyección de máxima intensidad (MIP) se observa la misma biodistribución y una captación anormal muy similar, a diferencia de una lesión a nivel del esternón visualizada en el estudio con SPECT/CT, que se debe a la realización de este estudio tres semanas después.

GRPR depende del *score* de Gleason, de manera que a mayor *score* de Gleason, mayor expresión de estos receptores<sup>17,18</sup>.

Sólo algunos autores han reportado la seguridad y eficacia de los análogos de la bombesina radiomarcados en el CP, y han encontrado una fuerte correlación entre la expresión de GRPR en pacientes con CP y en pacientes sin la enfermedad.

Scopinaro, et al. demostraron, en 8 de 10 pacientes, la alta afinidad del radiotrazador en el tumor primario y afectación ganglionar en 3 pacientes<sup>19</sup>.

De Vincentis, et al. estudiaron a 14 pacientes con sospecha de CP y encontraron verdaderos positivos en 12 de ellos con histología confirmada y verdaderos negativos en los restantes. En la afectación ganglionar encontraron resultados similares a los hallazgos vistos por Scopinaro, et al.<sup>20</sup>.

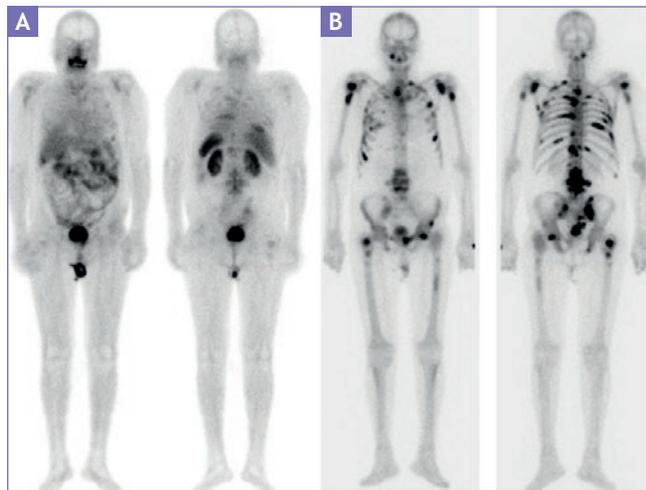
Otros estudios han mostrado resultados similares, al igual que las limitaciones en la visualización de las metástasis óseas, ya que este agente tiene escasa sensibilidad en la detección de afectación ósea metastásica, debido a que la expresión de los GRPR en las metástasis óseas del CP difiere respecto a la encontrada en el tumor primario o en la afectación ganglionar (Fig. 3).

Recientemente se ha encontrado que los radiotrazadores que usan agentes antagonistas de los GRPR son superiores a los agonistas. Las investigaciones más recientes se han centrado en éstos, pero marcados con radionúclidos como el  $^{68}\text{Ga}$  y el  $^{64}\text{Cu}$ , agentes para PET/CT<sup>21</sup>.

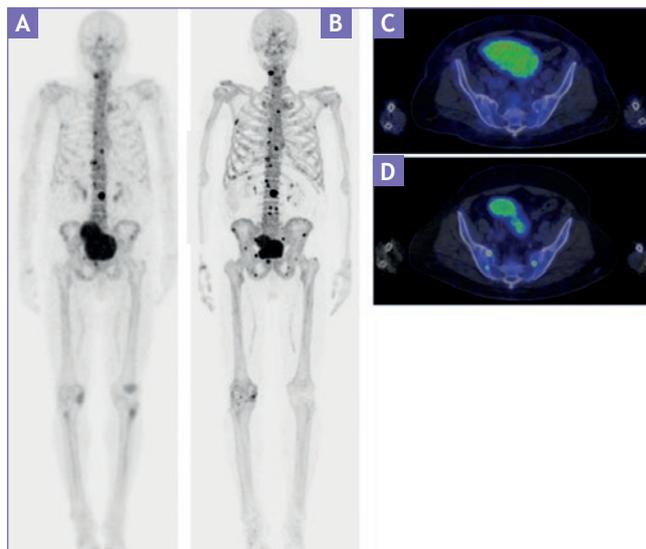
## RADIOTRAZADORES EMPLEADOS PARA LA TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES CON TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

### $^{18}\text{F}$ -NaF

El fluoruro de sodio (NaF) es un radiotrazador con propiedades similares a  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP, pero con mínima unión a



**Figura 3.** Gammagrama de cuerpo completo con  $^{99m}\text{Tc}$ -bombesina (A) en un paciente con múltiples metástasis óseas y APE de 320 ng/ml; nótese que sólo algunas se corresponden con las metástasis blásticas vistas en el gammagrama óseo (B).



**Figura 4.** A: gammagrama óseo de cuerpo completo en proyección anterior, donde se observa el aumento focal de la captación anormal a nivel de múltiples cuerpos vertebrales y mínima captación en la pelvis. Se complementa con la técnica de SPECT/CT (B), donde se observan lesiones blásticas a nivel iliaco derecho y ambas de sacro con mínima captación del radiofármaco. C: estudio realizado en el mismo paciente con  $^{18}\text{F}$ -NaF, observando en la MIP una captación anormal muy similar, con mejor relación blanco/fondo, lo cual concentra ávidamente el radiotrazador en la imagen fusionada (D).

proteínas, rápida extracción de primer paso y mayor aclaramiento de los tejidos blandos, lo que permite una captación ósea dos veces mayor, logrando así una mejor relación blanco/fondo. Después de la quimioadsorción en los cristales de hidroxiapatita, el ion  $^{18}\text{F}$  se intercambia rápidamente por el ion hidroxilo (OH) en la superficie de la matriz de hidroxiapatita para formar fluoroapatita; esta incorporación es lenta<sup>22,23</sup>.

La captación del  $^{18}\text{F}$ -NaF, al igual que el  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP, está condicionada por el flujo sanguíneo y el remodelamiento óseo, e indica actividad osteoblástica al identificar los

cambios reactivos en el área subyacente del hueso afectada. Sin embargo, la captación anormal no es un proceso exclusivo de las metástasis, ya que cualquier proceso con aumento del remodelamiento óseo puede presentar una captación anormal, como los traumatismos, la artritis, las enfermedades óseas metabólicas, la osteomielitis, los procedimientos quirúrgicos a nivel óseo e incluso la calcificación visceral<sup>24,25</sup>.

Diversos estudios han comparado la sensibilidad y especificidad del <sup>99m</sup>Tc-MDP con las del <sup>18</sup>F-NaF, y han demostrado la superioridad de este último para la detección de enfermedad ósea metastásica de tipo blástico (Fig. 4), con una sensibilidad del 86.7-100% y una especificidad del 44-88.6%; incluso hay algunos reportes que mencionan una especificidad cercana al 100%<sup>10,26,27</sup>.

Quizá la mayor desventaja del estudio sea la mayor exposición a la radiación, ya que la dosis total efectiva para la PET/CT con 10 mCi (370 MBq) de <sup>18</sup>F-NaF es de 8.9-12.1 mSv, frente a aproximadamente 5.3-7.4 mSv para la SPECT con 25 mCi (925 MBq) de <sup>99m</sup>Tc-MDP<sup>28</sup>.

### 11C-colina/18F-fluorometilcolina

La colina puede marcarse tanto con flúor-18 (<sup>18</sup>F) como con carbono-11 (<sup>11</sup>C). Entra en la célula a través de transportadores de colina y es el precursor para la biosíntesis de fosfolípidos, los cuales son componentes principales de la membrana celular<sup>29</sup>.

Algunos tumores, particularmente el de próstata, presentan un incremento de la síntesis de membrana celular como consecuencia de la proliferación celular descontrolada, que está condicionada por la sobreexpresión de colina-cinasa. Esta enzima cataliza la fosforilación de la colina para formar fosforilcolina, seguida por la generación de fosfatidilcolina en la membrana de las células tumorales. La captación de colina en el CP parece estar afectada por la hipoxia, pero puede no estar correlacionada con la proliferación celular<sup>30</sup>.

La utilidad de este agente es amplia y abarca desde la detección hasta la valoración de la recurrencia<sup>31</sup>.

Diversos estudios han demostrado que la PET/CT con <sup>11</sup>C-colina tiene una sensibilidad del 55-100% y una especificidad del 62-86% para la detección del tumor primario. Parte de este amplio rango se debe a parámetros importantes como el tamaño, el grado tumoral, la localización y el nivel de APE, y, aunque la sensibilidad sea elevada, puede llegar a ser tan baja como del 22%, en caso de extensión fuera de la próstata<sup>32,33</sup>.

Respecto a la detección de recurrencia tras la prostatectomía radical, los estudios internacionales reportan una sensibilidad del 64-78% y una especificidad del 88-90%<sup>34,35</sup>. La detección está fuertemente ligada con los niveles de APE: un mayor nivel de APE, la velocidad alta del APE o el menor tiempo de duplicación del mismo se asocian a una mayor tasa de detección. La probabilidad de detección incrementa con niveles de APE mayores a 2.4 ng/ml, con un tiempo de duplicación del APE menor a 3.4 meses o si la velocidad es mayor a 1 ng/ml/año cuando los niveles de APE son menores a 2.4 ng/ml. Por tal motivo, la tasa de detección varía incluso en la localización de metástasis óseas<sup>36,37</sup> (Fig. 5).

Una de las mayores desventajas de <sup>11</sup>C-colina es su escasa vida media, ya que es de sólo 20 min, lo que hace que sea más costoso y de difícil distribución. Ante este escenario, se

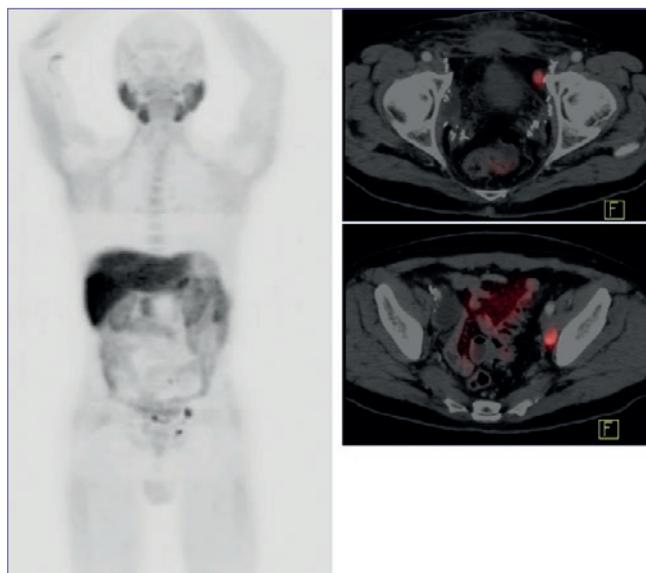


Figura 5. Proyección anterior de máxima intensidad, donde se observa una biodistribución normal del radiotrazador <sup>11</sup>C-colina; además, se observa una captación focal anormal a nivel de dos ganglios de la cadena iliaca interna y externa izquierda, correspondiente con recurrencia en un paciente con CP con niveles de APE de 5.9 ng/ml.

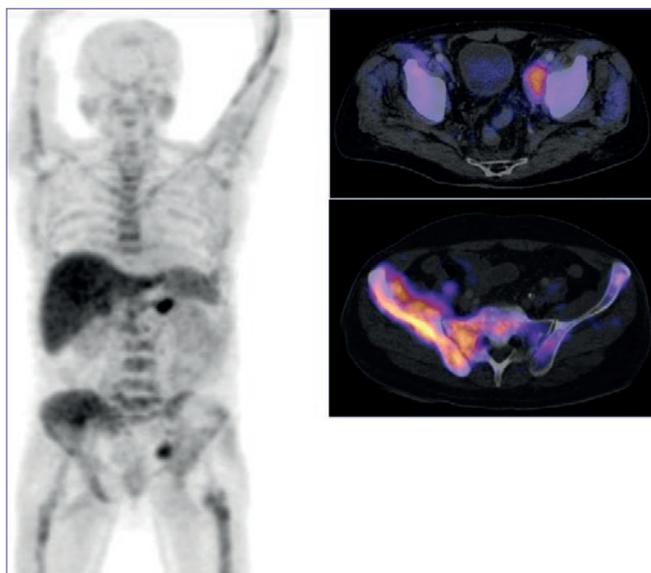
puede marcar con <sup>18</sup>F-fluorometilcolina (<sup>18</sup>F-FCH), que ha demostrado un rol muy similar en la detección de recurrencia que <sup>11</sup>C-colina. Pelosi, et al. reportaron una tasa de detección para <sup>18</sup>F-FCH del 20% para pacientes con niveles de APE < 1 ng/ml, del 44% para niveles de 1-5 ng/ml y del 82% para niveles > 5 ng/ml<sup>38</sup>, de manera similar a los hallazgos vistos por Krause, et al. respecto a <sup>11</sup>C-colina, con una tasa de detección del 36% para niveles de APE < 1 ng/ml, del 62% para niveles de 2-3 ng/ml y del 73% para niveles > 3 ng/ml<sup>39</sup>.

### 11C-acetato

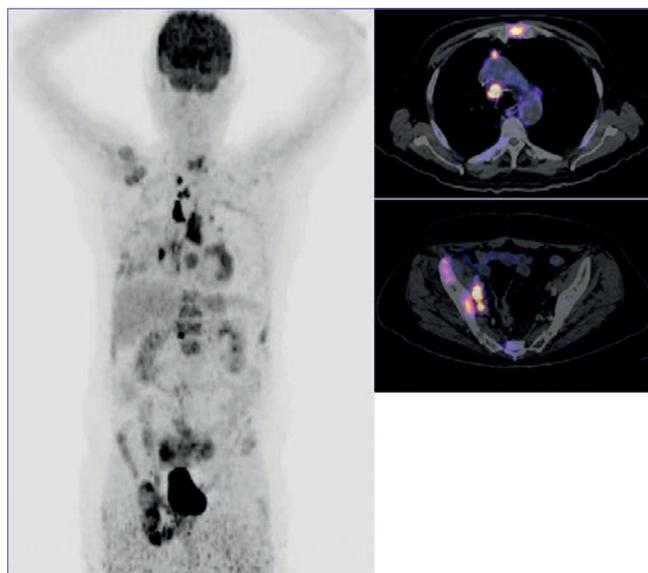
El acetato es una molécula que ingresa rápidamente a la célula a través de los transportadores de monocarboxilato, donde es convertido en acetil-CoA por acción de la acetil-CoA sintetasa. De esta forma, puede incorporarse en dos vías metabólicas, una anabólica y otra catabólica (la vía depende del tipo celular).

En las células tumorales del CP se sobreexpresa la enzima sintetasa de ácidos grasos, convirtiendo así la mayor parte del acetato en los ácidos grasos, incorporándose en los microdominios intracelulares de fosfatidilcolina (vía anabólica), que son sustratos para el crecimiento tumoral. Una sobreproducción de la sintetasa de ácidos grasos se correlaciona con mayor agresividad tumoral. La vía catabólica también influye, y el acetato puede metabolizarse a CO<sub>2</sub> a través del ciclo de Krebs. El acetato se usa como sustrato en algunos procesos intracelulares, dentro de la mitocondria produciendo energía y en el citosol en la síntesis de lípidos<sup>40,41</sup>.

El <sup>11</sup>C-acetato no puede distinguir entre la hiperplasia prostática benigna (HPB) y el CP. Los datos disponibles a la fecha reportan que la sensibilidad y especificidad respecto a la detección y evaluación de afección ganglionar son muy heterogéneas: los resultados de los estudios con mayor número de pacientes reportan una sensibilidad del 73-88% y una especificidad del 29-41% para la detección del primario,



**Figura 6.** Proyección anterior de máxima intensidad, donde se observa una biodistribución normal del radiotrazador  $^{11}\text{C}$ -acetato; además, se observa una captación focal anormal a nivel de la adenopatía de la cadena iliaca externa izquierda y una importante captación difusa en el esqueleto axial y apendicular, con lesiones expansivas a nivel iliaco derecho, correspondiente con recurrencia en un paciente con cáncer de próstata resistente a la castración con niveles de APE de 58.1 ng/ml.



**Figura 7.** Proyección anterior de máxima intensidad, donde se observa una biodistribución normal del radiotrazador  $^{18}\text{F}$ -FDG; además, se observa una captación anormal a nivel ganglionar mediastinal, en los ganglios de la cadena iliaca interna y externa derecha, y a nivel óseo, en un paciente con CP, con progresión a seis ciclos de docetaxel y niveles de APE de 58 ng/ml.

mientras que para la estadificación ganglionar indican una sensibilidad del 38-90% y una especificidad del 67-96%, ya que cuanto más elevado se encuentre el APE, mayor será la especificidad<sup>42,43</sup>.

La mayor utilidad de este agente tal vez sea para la localización de enfermedad ante recurrencia bioquímica. La tasa de detección también estará fuertemente influenciada por los niveles de APE. Usando una velocidad de duplicación del APE  $> 1.32$  ng/ml tendrá una sensibilidad del 74% y una especificidad del 75%, mientras que se tendrá una exactitud de hasta el 59% en pacientes con niveles de APE  $> 3$  ng/ml y llegará al 4% si los niveles de APE son menores<sup>44,45</sup> (Fig. 6).

## Fluorodesoxiglucosa

El incremento de los transportadores de membrana celular GLUT-1 (transportador de glucosa 1) y de la actividad enzimática mediante la hexocinasa que se encuentra en la mayoría de los tumores condiciona un aumento de la actividad metabólica intratumoral. La expresión del GLUT-1 está altamente expresada en células andrógeno-dependientes y no andrógeno-dependientes de próstata. Se han encontrado altos niveles de este transportador tanto en el CP como en la HPB. Además, la vía vía urinaria de eliminación normal del fluorodesoxiglucosa ( $^{18}\text{F}$ -FDG), lo hace un radiotrazador poco sensible y específico en la detección del primario<sup>46</sup>.

Algunos estudios han demostrado su utilidad en este escenario: en un metaanálisis de 47,925 pacientes que se sometieron a la realización de PET/CT, mostró una prevalencia del 1.8% de CP para aquéllos con hallazgo incidental de la captación. Sin embargo, con el advenimiento de otros radiotrazadores, la indicación puede situarse en otras condiciones<sup>47</sup>.

En el contexto de la recurrencia bioquímica hay algunos estudios que demuestran su utilidad. Öztürk, et al.

demonstraron una sensibilidad del 61.6% y una especificidad del 75%, después del tratamiento definitivo (prostatectomía radical o radioterapia)<sup>48</sup>.

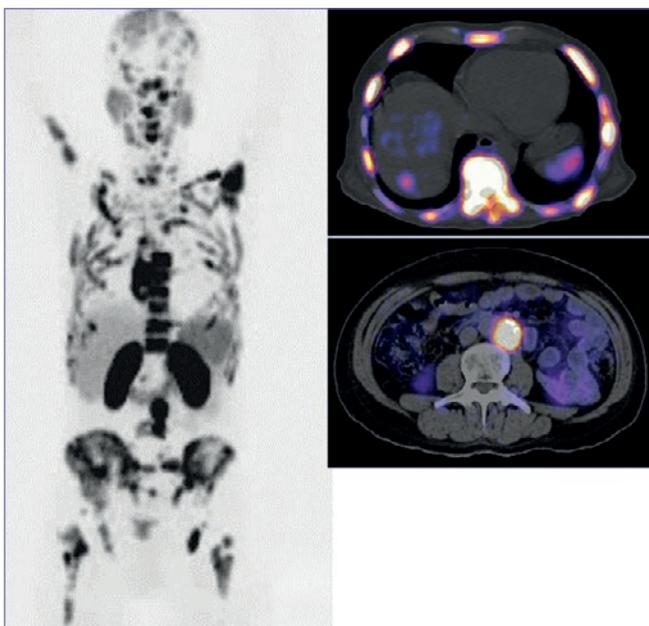
En un estudio comparativo de  $^{18}\text{F}$ -FDG con  $^{11}\text{C}$ -colina se ha encontrado que la combinación de ambos radiotrazadores incrementa la sensibilidad hasta en un 80% y la especificidad hasta en un 40% en pacientes con niveles de PSA  $> 1.9$  ng/ml<sup>49</sup>.

Debido a la heterogeneidad en este tipo de tumores, la respuesta al tratamiento en algunos casos puede verse seriamente afectada. Después del tratamiento el metabolismo de las lesiones generalmente decrece, pero algunas lesiones pueden declinar su metabolismo y otras no, llegando en algunos casos a no correlacionar con la respuesta bioquímica. Por otra parte, puede llegar a cambiar el manejo hasta en el 35% de los pacientes según el registro de PET oncológico nacional de EE.UU.<sup>50</sup>.

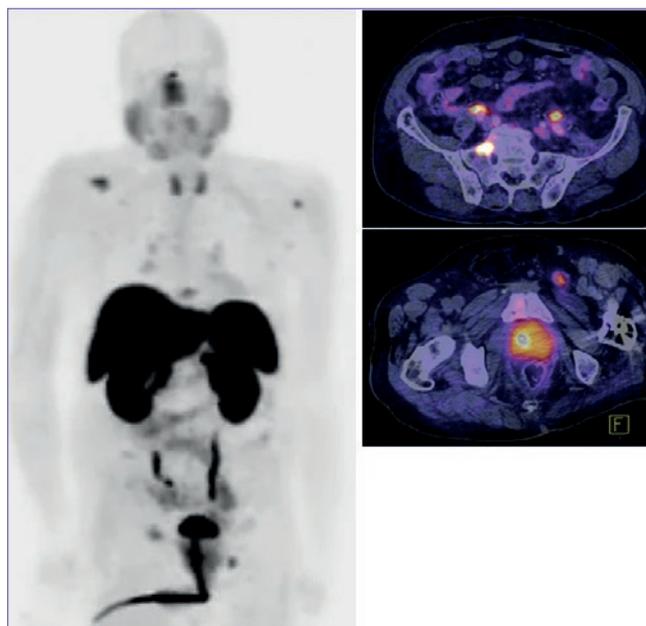
El uso de  $^{18}\text{F}$ -FDG puede ser útil en la detección de enfermedad metastásica. Un estudio realizado por Damle, et al. demostró una sensibilidad del 71.9% y una especificidad del 100% en la detección de metástasis óseas; y tal vez ésta sea la indicación actualmente más aceptada del uso de este radiotrazador (Fig. 7), aunque con el uso de nuevos radiotrazadores puede que ya no sea la mejor opción<sup>10,43,46</sup>.

## $^{68}\text{Ga}$ -PSMA

Como se ha mencionado anteriormente, la detección de recurrencia temprana es uno de los mayores retos para los estudios de imagen. Las características del PSMA lo vuelven muy valioso al poseer la capacidad de detección temprana de progresión o recurrencia después de la terapia de privación androgénica, aun con niveles bajos de APE ( $< 2$  ng/ml)<sup>16,43</sup>.



**Figura 8.** Proyección anterior de máxima intensidad, donde se observa una biodistribución normal del radiotrazador 68Ga-PSMA; además, se observa una intensa captación anormal a nivel óseo, ganglionar paraaórtico y hepático -esta última no visualizada tomográficamente- en un paciente con CP, con progresión a seis ciclos de docetaxel y tres dosis de 223Ra con niveles de APE de 78 ng/ml.



**Figura 9.** Proyección anterior de máxima intensidad, donde se observa una biodistribución normal del radiotrazador 68Ga-DOTATOC; además, se observa una captación anormal a nivel óseo y ganglionar inguinal profundo izquierdo -esta última no visualizada con otros radiotrazadores- en un paciente con CP con diferenciación neuroendocrina, con progresión a cinco ciclos de docetaxel y dos dosis de 223Ra, y niveles de APE de 11 ng/ml.

En un estudio de Afshar-Oromieh, et al. se encontró hasta el 84% de verdaderos positivos primarios de CP en una cohorte de 37 pacientes, con el 60% de los pacientes con niveles de APE < 2.2 ng/ml; mientras que en aquellos con niveles de APE > 2.2 ng/ml se encontraron en el 100%<sup>51</sup>.

En otro estudio se comparó 18F-FCH con 68Ga-PSMA en la reestadificación. Los pacientes contaban con un rango de APE de 0.01-116 ng/ml. Se detectaron lesiones con 68Ga-PSMA en el 87% de los pacientes, mientras que sólo en el 70% se encontraron lesiones con 18F-FCH, los cuales también se vieron influenciados por los niveles de APE<sup>52</sup>.

Eiber, et al. demostraron, en una cohorte de 245 pacientes con recurrencia bioquímica, una tasa de detección del 96.8, el 93, el 72.7 y el 57.9% en pacientes con niveles de APE > 2.1, < 2.0-1.0, < 1.0-0.5 y < 0.5-0.2 ng/ml, respectivamente (Fig. 8)<sup>53</sup>. De esta manera, este radiotrazador tiene una mayor tasa de detección que otros radiotrazadores recomendados por la literatura, como la 11C-colina, con una tasa de detección del 34-88%, la 18F-colina, con una tasa de detección del 43-79%, y el 11C-acetato con una tasa de detección del 59-80%<sup>16,43</sup>.

### 68Ga-DOTATOC/NOC

El 68Ga-DOTATOC es un radiotrazador con afinidad por los receptores de somatostatina (SSRT) 2 y 5, mientras que el 68Ga-DOTANOC presenta afinidad por los SSRT 2, 3 y 5, que comúnmente se emplean en estudios de PET/CT para caracterizar las neoplasias neuroendocrinas<sup>54</sup>.

La presencia de SSRT en el CP se relaciona con un fenómeno llamado *diferenciación neuroendocrina*, que indica un pronóstico adverso. Se ha postulado en el adenocarcinoma

de próstata la presencia de un incremento en el número de células neuroendocrinas, que no expresan receptores de andrógenos; por lo tanto, son andrógeno-independientes, de manera que establecen redes autocrinas y paracrinas para regular el crecimiento y la diferenciación, independientemente del estímulo androgénico<sup>55</sup>.

No son muchos los reportes actuales que demuestran en un gran número de pacientes la utilidad de este radiotrazador en este poco frecuente proceso. El mayor número de publicaciones está formado por reportes de caso que demuestran su utilidad y que puede indicarse ante pacientes que no respondan a la terapia de privación androgénica con elevación del APE y cuando por otros radiotrazadores (empleados en la PET/CT) no se evidencie enfermedad (Fig. 9)<sup>56,57</sup>.

### CONCLUSIÓN

Existe un progreso sustancial en el desarrollo e investigación de nuevos radiotrazadores empleados en medicina nuclear para el CP. En años recientes ha emergido una extensa literatura científica que ha demostrado la potencial utilidad de la medicina nuclear en el CP para una extensa variedad de indicaciones. Estos avances han permitido una mejor selección del tratamiento para los pacientes. Nuestra mayor comprensión de la detección temprana de las recurrencias locales y a distancia está dando lugar a una mejor evaluación de los pacientes con el aumento de los niveles de APE después de la terapia, permitiendo la administración de novedosas terapias, incluyendo 223Ra, 177Lu-PSMA y 225Ac.

Esperamos que estos avances en la imagen molecular puedan contribuir al incremento en la calidad de vida de los pacientes y a disminuir la mortalidad por CP.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## AGRADECIMIENTOS

A todo el Departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cancerología.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available at: <http://globocan.iarc.fr> [Accessed September 20, 2016].
2. Erazo-Valle A, Martínez-Cedillo J, Rivera-Rivera S, et al. Reunión de panel de expertos en cáncer de próstata. *Gaceta Mex Oncología*. 2014;13(Supl 2):2-17.
3. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology*. 2007;243:28-53.
4. Ibrahim N, Cho SY. Prostate cancer imaging: positron-emission tomography perspectives. *Rep Med Imag*. 2015;8:51-62.
5. Bouchelouche K, Choyke P, Turkbey B. Advances in imaging modalities in prostate cancer. *Curr Opin Oncol*. 2015;27:224-31.
6. Dávila D, Antoniou A, Chaudhry MA. Evaluation of osseous metastasis in bone scintigraphy. *Semin Nucl Med*. 2015;45:3-15.
7. Brenner AJ, Koshy J, Morey J, Lin C, DiPoce J. The bone scan. *Semin Nucl Med*. 2012;42:11-26.
8. Prostate cancer. In National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 1.2016. National Comprehensive Cancer Network.
9. Dennis ER, Jia X, Mezheritskiy IS, et al. Bone scan index: a quantitative treatment response biomarker for castration-resistant metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:519-24.
10. Damle NA, Bal C, Bandopadhyaya GP, et al. The role of 18F-fluoride PET-CT in the detection of bone metastases in patients with breast, lung and prostate carcinoma: A comparison with FDG PET/CT and 99mTc-MDP bone scan. *Jpn J Radiol*. 2013;31:262-9.
11. Helyar V, Mohan HK, Barwick T, et al. The added value of multislice SPECT/CT in patients with equivocal bony metastasis from carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:706-13.
12. Mease RC, Foss CA, Pomper MG. PET imaging in prostate cancer: focus on prostate-specific membrane antigen. *Curr Top Med Chem*. 2013;13:951-62.
13. Conway RE, Petrovic N, Li Z, Heston W, Wu D, Shapiro LH. Prostate-specific membrane antigen regulates angiogenesis by modulating integrin signal transduction. *Mol Cell Biol*. 2006;26:5310-24.
14. Nomura N, Pastorino S, Jiang P, et al. Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression in primary gliomas and breast cancer brain metastases. *Cancer Cell Int*. 2014;20:14-26.
15. Chang SS, Reuter VE, Heston WD, Bander NH, Grauer LS, Gaudin PB. Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. *Cancer Res*. 1999;59:3192-8.
16. Lütje S, Heskamp S, Cornelissen AS, et al. PSMA ligands for radionuclide imaging and therapy of prostate cancer: Clinical status. *Theranostics*. 2015;5:1388-401.
17. Markwalder R, Reubi JC. Gastrin-releasing peptide receptors in the human prostate: relation to neoplastic transformation. *Cancer Res*. 1999;59:1152-9.
18. Sun B, Halmos G, Schally AV, Wang X, Martínez M. Presence of receptors for bombesin/gastrin-releasing peptide and mRNA for three receptor subtypes in human prostate cancers. *Prostate*. 2000;1;42:295.
19. Scopinaro F, De Vincentis G, Varvarigou AD, et al. 99mTc-bombesin detects prostate cancer and invasion of pelvic lymph nodes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:1378-82.
20. De Vincentis G, Remediani S, Varvarigou AD, et al. Role of 99mTc-Bombesin scan in diagnosis and staging of prostate cancer. *Can Biother Radiopharm*. 2004;19:81-4.
21. Mansi R, Minamimoto R, Mäcke H, Iagaru AH. Bombesin-targeted PET of prostate cancer. *J Nucl Med*. 2016;57:67-72S.
22. Grant FD, Fahey FH, Packard AB, Davis RT, Alavi A, Treves ST. Skeletal PET with 18F-fluoride: applying new technology to an old tracer. *J Nucl Med*. 2008;49:68-78.
23. Czernin J, Satyamurthy N, Schiepers C. Molecular mechanisms of bone 18F-NaF deposition. *J Nucl Med*. 2010;51:1826-9.
24. Even-Sapir E, Mishani E, Flusser G, Metser U. 18F-fluoride positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med*. 2007;37:462-9.
25. Fonager RF, Zacho HD, Langkilde NC, Petersen LJ. 18F-fluoride positron emission tomography/computed tomography and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in newly diagnosed, high-risk prostate cancer patients: study protocol for a multicentre, diagnostic test accuracy study. *BMC Cancer*. 2016;16:10.
26. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med*. 2006;47:287-97.
27. Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, et al. Assessment of malignant skeletal disease with 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med*. 2004;45:272-8.
28. Bastawrous S, Bhargava P, Behnia F, Djang DS, Haseley DR. Newer PET application with an old tracer: Role of 18F-NaF skeletal PET/CT in oncologic practice. *Radiographics*. 2014;34:1295-316.
29. Janardhan S, Srivani P, Sastry GN. Choline kinase: an important target for cancer. *Curr Med Chem*. 2006;13:1169-86.
30. Hara T, Bansal A, DeGrado TR. Effect of hypoxia on the uptake of [methyl-3H]choline, [1-14C]acetate and [18F]FDG in cultured prostate cancer cells. *Nucl Med Biol*. 2006;33:977-84.
31. Schwarzenböck S, Souvatzoglou M, Krause BJ. Choline PET and PET/CT in primary diagnosis and staging of prostate cancer. *Theranostics*. 2012;2:318-30.
32. Scher B, Seitz M, Albinger W, et al. Value of 11C-choline PET and PET-CT in patients with suspected prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:45-53.
33. Giovacchini G, Picchio M, Coradesschi E, et al. 11C-choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumor stage and anti-androgenic therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1065-73.
34. Picchio M, Briganti A, Fanti S, et al. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol*. 2011;59:51-60.
35. Rinnab L, Mottaghy FM, Blumstein NM, et al. Evaluation of [11C]choline positron emission tomography in patients with increasing prostate-specific antigen levels after primary treatment for prostate cancer. *BJU Int*. 2007;100:786-93.
36. Picchio M, Spinapolice EG, Fallana F, et al. [11C]choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:13-26.
37. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med*. 2009;50:1394-400.
38. Pelosi E, Arena V, Skanjeti A, et al. Role of whole-body (18F)-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. *Radiol Med*. 2008;113:895-904.
39. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, et al. The detection rate of [(11)C]choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:18-23.
40. Soloviev D, Fini A, Chierichetti F, Al-Nahhas A, Rubello D. PET imaging with 11C-acetate in prostate cancer: a biochemical, radiochemical, and clinical perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:942-9.
41. Vävere AL, Kridel SJ, Wheeler FB, Lewis JL. 1-11C acetate as a PET radiopharmaceutical for imaging fatty acid synthase expression in prostate cancer. *J Nucl Med*. 2008;49:327-34.
42. Kato T, Tsukamoto E, Kuge Y, et al. Accumulation of [(11)C]acetate in normal prostate and benign prostatic hyperplasia: comparison with prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:1492-5.
43. Jadvar H. Molecular imaging of prostate cancer: PET Radiotracers. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199:278-91.

44. Oyama N, Miller TR, Dehdashti F, et al. <sup>11</sup>C-acetate PET imaging of prostate cancer: detection of recurrent disease at PSA relapse. *J Nucl Med.* 2003;44:549-55.
45. Sandblom G, Sorensen J, Lundin N, Häggman M, Malmström PU. Positron emission tomography with <sup>11</sup>C-acetate for tumor detection and localization in patients with prostate specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Urology.* 2006;67:996-1000.
46. Jadvar H. PET of glucose metabolism and cellular proliferation in prostate cancer. *J Nucl Med.* 2016;57:25-9S.
47. Kwon T, Jeong IG, You D, Hong JH, Ahn H, Kim CS. Prevalence and clinical significance of incidental <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose uptake in prostate. *Korean J Urol.* 2015;56:288-94.
48. Öztürk H, Karapolat I. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose PET/CT for detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse following radical treatment of a local-stage prostate cancer. *Oncol Lett.* 2016;11:316-22.
49. Richter JA, Rodríguez M, Rioja J, et al. Dual tracer <sup>11</sup>C-choline and FDG-PET in the diagnosis of biochemical prostate cancer relapse after radical treatment. *Mol Imaging Biol.* 2010;12:210-17.
50. Hillner BE, Siegel BA, Shields AF, et al. Relationship between cancer type and impact of PET and PET/CT on intended management: findings of the National Oncologic PET Registry. *J Nucl Med.* 2008;49:1928-35.
51. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [<sup>68</sup>Ga] gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:486-95.
52. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a (<sup>68</sup>Ga)-labelled PSMA ligand and (<sup>18</sup>F)-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:11-20.
53. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of hybrid <sup>68</sup>Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 2015;56:668-74.
54. Medina-Ornelas S, García-Pérez FO. Effectiveness of radiolabelled somatostatin analogues (<sup>90</sup>Y-DOTATOC and <sup>177</sup>Lu-DOTATATE) in patients with metastatic neuroendocrine tumours: a single centre experience in Mexico. *Rev Esp Med Nuc Ima Mol.* 2017;36:166-74.
55. Matei DV, Renne G, Pimentel M, et al. Neuroendocrine differentiation in castration-resistant prostate cancer: a systematic diagnostic attempt. *Clin Genitourin Cancer.* 2012;10:164-73.
56. Luboldt W, Zöphel K, Wunderlich G, et al. Visualization of somatostatin receptors in prostate cancer and its bone metastases with Ga-<sup>68</sup>-DOTATOC PET/CT. *Mol Imaging Biol.* 2010;12:78-84.
57. Savelli G, Muni A, Falchi R, et al. Somatostatin receptors overexpression in castration resistant prostate cancer detected by PET/CT: preliminary report of in six patients. *Ann Transl Med.* 2015;3:145.



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

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)



ARTÍCULO DE REVISIÓN

## ¿Pueden los suplementos de omega 3 prevenir la toxicidad neurocognitiva de los tratamientos oncológicos?

Santiago Vilar-González<sup>1,\*</sup> y José Luis Besteiro-González<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Oncología, Queen Alexandra Hospital, Cosham, Reino Unido; <sup>2</sup>Centro Médico de Asturias, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

Recibido el 19 de mayo de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017  
Disponible en Internet el 10 de julio de 2017

### PALABRAS CLAVE

Neurotoxicidad;  
Ácidos grasos  
poliinsaturados;  
Omega 3;  
Ácido  
eicosapentaenoico;  
Ácido  
docosahexaenoico;  
Prevención

**Resumen** Los tratamientos usados para el cáncer pueden generar deterioro cognitivo, así que cualquier avance en la prevención de esta toxicidad es de gran importancia. Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega 3 pueden jugar un papel destacado en este aspecto. Realizan su labor protectora a través de multitud de mecanismos fisiopatológicos directos e indirectos. Se han extraído evidencias para su uso en este aspecto tanto de estudios preclínicos y clínicos como de estudios sobre su uso en otras enfermedades tan prevalentes como la enfermedad de Alzheimer (EA) y otro tipo de demencias. Por ello es preciso realizar estudios que confirmen la hipótesis de que los suplementos de omega 3 pueden prevenir el daño cerebral inducido por los tratamientos oncológicos. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [santiagov06@gmail.com](mailto:santiagov06@gmail.com) (S. Vilar-González)

## INTRODUCCIÓN

La incidencia y prevalencia del cáncer está aumentando de manera considerable debido a que las nuevas terapias consiguen prolongar la supervivencia oncológica, sumado todo ello al envejecimiento de la población general (con un posible deterioro cognitivo asociado). Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), se estimó que la incidencia de cáncer en España en 2015 fue de 222,069 nuevos casos anuales, con una prevalencia de más de 1,500,000 pacientes.

Por otro lado, tanto la quimioterapia como la hormonoterapia y la radioterapia del sistema nervioso central generan daño cerebral en forma de deterioro cognitivo<sup>1</sup>.

Por ello, el manejo correcto de la toxicidad neurocognitiva adquiere una gran relevancia. Sería interesante disponer de tratamientos que ayudaran a prevenir y tratar dicha toxicidad. En la actualidad ya disponemos de una opción terapéutica en esta línea, la memantina, un fármaco aprobado para el tratamiento de la EA que ha demostrado su eficacia en la prevención del deterioro cognitivo ocasionado por la irradiación holocraneal de las metástasis cerebrales (resultados RTOG 0614)<sup>2</sup>. La probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo tras dicha irradiación se sitúa en torno al 34% a los seis meses, y se incrementa con el tiempo, según un estudio reciente<sup>3</sup>. Cualquier nueva evidencia en relación con su prevención sería de gran interés.

En esta línea, destaca el papel que pueden jugar los ácidos grasos (AG) omega 3, un tipo de AGPI llamados así por no estar totalmente saturados con átomos de hidrógeno y, en consecuencia, presentar varios enlaces dobles carbono-carbono. Se denominan omega 3 porque el primer doble enlace se sitúa tres carbonos antes del último carbono, el omega. También existen los AGPI omega 6 y los AG omega 9 (monosaturados), cuyo principal representante en nuestra dieta es el aceite de oliva (ácido oleico [AO]) (C18:1n-9) (Fig. 1).

Los omega 3 derivan, por la acción de las elongasas y desaturasas, del ácido  $\alpha$ -linolénico (AAL) (C18:3n-3) y los omega 6, del ácido linoleico (AL, C18:2n-6). Estas enzimas introducen nuevos carbonos en la cadena y generan dobles enlaces, respectivamente. Tanto el AAL como el AL son AG esenciales, es decir, deben ser ingeridos en la dieta, ya que el cuerpo humano no es capaz de sintetizarlos. El AAL puede ser convertido en ácido eicosapentaenoico (EPA) (C20:5n-3) y ácido docosahexaenoico (DHA) (C22:6n-3), ambos omega 3 de cadena larga. Sin embargo, esta transformación es muy

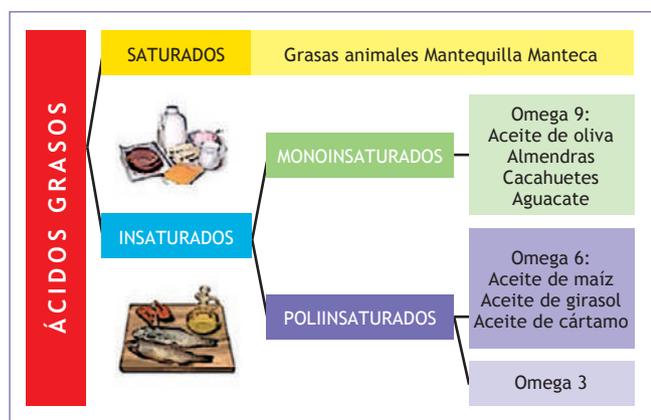


Figura 1. Tipos de AG.

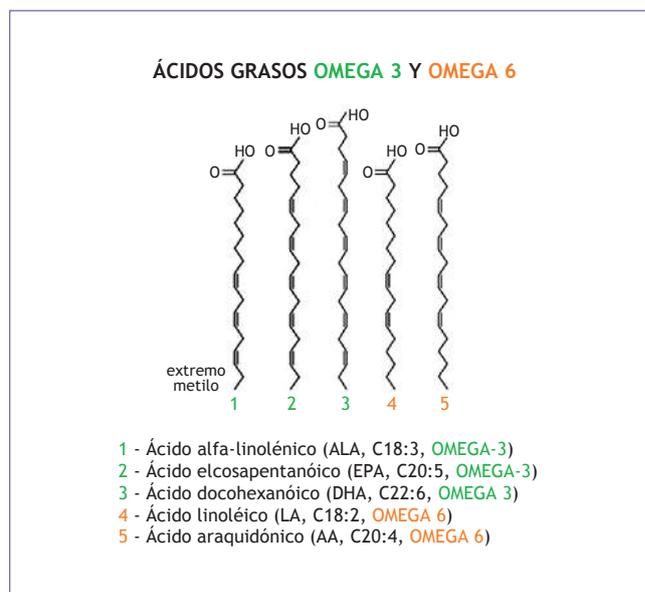


Figura 2. Principales AG omega 3 y 6.

escasa y la mayoría del EPA (90-95%) y del DHA (casi el 100%) lo obtenemos de la dieta<sup>4,5</sup>. El ácido araquidónico (ARA) (C20:4n-6), principal omega 6, también es esencial, aunque muy abundante en la grasa animal (Fig. 2). El DHA es un constituyente principal de los fosfolípidos de las membranas celulares, principalmente las neurales, de la retina y de los espermatozoides, aunque también es productor de mediadores celulares. El EPA juega más un papel principal como productor de mediadores celulares a través de su degradación. Los alimentos ricos en omega 3 son el pescado blanco, en especial el azul, algunos frutos secos, el marisco (crustáceos y moluscos), las verduras de hojas verdes, algunas frutas como el aguacate, las semillas de lino y calabaza, las leguminosas y los aceites de semillas, en especial los de soja, linaza y colza (Fig. 3).

## FUNCIONES DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS

Los AGPI omega 3 y 6 son esenciales para el desarrollo cerebral en los periodos fetal y posnatal<sup>6</sup>, en el crecimiento neuronal, en el procesamiento sináptico y en la expresión de los genes que regulan la diferenciación celular y el crecimiento. Asimismo, son esenciales para el desarrollo de la retina y de la corteza visual<sup>7</sup>. En especial, los omega 3 son cruciales para la síntesis de mielina y el mantenimiento de la estructura y funcionalidad del cerebro adulto al aportar una mayor plasticidad, permeabilidad y fluidez a las membranas celulares<sup>8</sup>. La fluidez es esencial para una mejor función de la membrana celular al permitir un adecuado acoplamiento espacial entre los receptores y sus efectores. Por otra parte, la fluidez determina también la capacidad de excitabilidad y transmisión nerviosa de la membrana. Los AG y el colesterol tienen un papel relevante en la regulación de las propiedades fisicoquímicas de las membranas. A mayor proporción de colesterol y AG saturados, mayor rigidez, mientras que una mayor proporción de DHA, ARA y AO permite que la membrana sea más fluida y permeable. Por otro lado, a partir del

SOURCES OF OMEGA 3	
Pescados	Salmón, salmonete, arenque, atún, bonito, bacalao, sardina, boquerón, anchoa, caballa, cazón, tiburón, pez espada, trucha
Crustáceos y moluscos	Cangrejo, camarón, almejas, langosta, ostras, mejillones, pulpo, calamar, jibias, caracoles de mar
Frutos secos	Nueces, pistachos
Verduras	Lechuga, brócoli, berro, berza, espinacas
Frutas	Aguacate
Semillas	Lino, calabaza
Leguminosas	Cereales, judías, guisantes, soja, avena
Aceites	Soja, linaza, colza

Figura 3. Fuentes de omega 3.

EPA, por medio de la acción enzimática de la fosfolipasa, la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, se generan mediadores que participan en la comunicación celular. Las sustancias resultantes de la acción enzimática sobre los AGPI omega 3 y 6 son las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos (eicosanoides) y nuevas moléculas de reciente descubrimiento (resolvinas). Mientras que del EPA se obtienen eicosanoides de la serie 3 y 5, del ARA se obtienen de la serie 2 y 4, que presentan un marcado carácter inflamatorio. Existe un antagonismo entre las funciones de los omega 3 y los omega 6. Según su balance, se verán afectadas la vasodilatación, la inflamación y la coagulación, entre otras cuestiones (Fig. 4).

Por ello, tan importante es la ingesta suficiente de AGPI como el adecuado balance entre omega 3 y 6, ya que ello determinará la síntesis de eicosanoides beneficiosos o perjudiciales. Una correcta proporción entre ambos producirá efectos antiinflamatorios, neuroprotectores y preventivos de la salud cardiovascular (CV). La proporción idónea en la dieta entre omega 6 y 3 sería de 3-4/1. Si aumenta la ingesta de uno de ellos, el otro se ve reducido de manera proporcional, ya que ambos compuestos compiten entre sí por convertirse en metabolitos activos en el organismo<sup>9</sup>.

En resumen, los AGPI ejercen sus múltiples funciones a través de tres tipos de efectos biológicos<sup>9</sup>:

- Efectos ocasionados por los mediadores bioactivos obtenidos de su degradación a través del efecto inicial de la fosfolipasa A<sub>2</sub> y el concurso posterior de toda una cascada enzimática que genera eicosanoides y resolvinas. Estas últimas presentan gran potencia a dosis mínimas, actuando como sustancias antiinflamatorias o en procesos de resolución de procesos inflamatorios. Esto es de gran interés para evitar todos aquellos fenómenos inflamatorios posibles precursores del deterioro cognitivo que se puede ocasionar por el uso de la radioterapia o la quimioterapia<sup>10,11</sup>.

- Efectos directos por interrelacionarse con los canales iónicos (de calcio, sodio y potasio) de la membrana celular<sup>12</sup>. Generan efectos antiarrítmicos diferentes a los de los agentes antiarrítmicos tradicionales.
- Efectos por su incorporación directa a los fosfolípidos de membrana generando cambios fisicoquímicos que modulan a los receptores y proteínas, o por una actuación directa sobre los receptores nucleares, derivándose de ambas situaciones una acción sobre el genoma y su expresión<sup>13,14</sup>.

## OMEGA 3 Y NEUROCOGNICIÓN

Cada vez es mayor la evidencia que sugiere que un estado de base proinflamatorio y prooxidante, favorecido por una

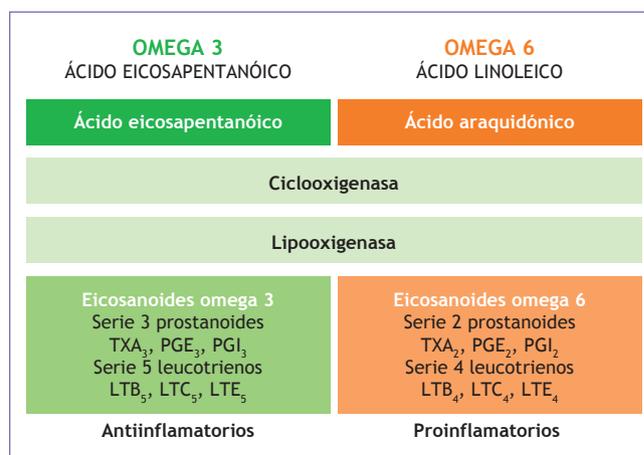


Figura 4. Eicosanoides antagonistas derivados de los AGPI.

dieta inadecuada, es compartido por el deterioro cognitivo asociado a la edad (DCAE), la EA, las enfermedades cardiovasculares (ECV) y el cáncer. El perfil lipídico de la dieta determina la composición y función de las membranas, la transmisión celular, los procesos inflamatorios, la coagulabilidad sanguínea y la aterogenicidad. Todo ello está relacionado con la función cognitiva. El cerebro es uno de los órganos con una mayor concentración de lípidos (60%), en especial de DHA y ARA<sup>15</sup>. Aunque sin datos del todo concluyentes, la evidencia existente sugiere que los omega 3 pueden jugar un papel importante en la prevención del daño cerebral. Pruebas procedentes de estudios biológicos y epidemiológicos indican que la ingesta reducida de AGPI omega 3 se asocia con un mayor riesgo de demencia<sup>16-18</sup>. En modelos animales, el incremento de DHA en la dieta ha retrasado la expresión de la EA, mejorado el rendimiento cognitivo y disminuido el depósito de  $\beta$ -amiloide<sup>19-21</sup>. También se han objetivado menores concentraciones de DHA en el plasma y los eritrocitos de pacientes afectados de EA<sup>22</sup>. Estos niveles bajos de DHA podrían deberse a una ingesta insuficiente de este compuesto en concreto, o también a una ingesta reducida de AG monosaturados, como el oleico, que ha demostrado ser crucial para que el DHA ingerido se fije en los fosfolípidos de las membranas neuronales<sup>23</sup>. La teoría más aceptada sobre la causa de la EA atribuye la enfermedad a un depósito anómalo de proteínas  $\beta$ -amiloide y  $\tau$  en el cerebro de estos enfermos, lo cual produce una inflamación crónica que daña irreversiblemente las neuronas. Se ha constatado que el DHA ralentiza la acumulación de la proteína  $\tau$  y reduce los niveles de  $\beta$ -amiloide, actuando mejor en solitario que cuando se administra conjuntamente con AG omega 6<sup>24</sup>. En la actualidad, las últimas líneas de investigación se centran en fármacos que inhiben la producción de prostaglandina E2 (PGE2) con el objetivo de frenar la inflamación crónica de la EA y la acumulación de  $\beta$ -amiloide<sup>25</sup>. Una alternativa más fisiológica para frenar dicha producción podría ser el aporte de AGPI omega 3.

## MECANISMO NEUROPROTECTOR DE LOS OMEGA 3

Se han postulado varios mecanismos para explicar la función protectora de los AGPI omega 3 en el deterioro cognitivo. En primer lugar, pueden proteger al reducir la incidencia de las ECV y el riesgo de accidentes cerebrovasculares no hemorrágicos. En contra de esta hipótesis un reciente estudio que ha utilizado suplementos de AGPI en pacientes con múltiples factores de riesgo CV no ha demostrado reducción alguna de la mortalidad y morbilidad CV<sup>26</sup>. Por otro lado, existe evidencia de que las ECV aumentan el riesgo de demencia<sup>27-29</sup>. Los beneficios de los AGPI de cadena larga en la reducción del riesgo vascular incluyen los siguientes efectos<sup>9,27</sup>:

- Antiarrítmicos. El DHA en solitario o asociado a EPA es un factor protector frente a las arritmias y la muerte súbita cardíaca<sup>30,31</sup>.
- Antitrombóticos<sup>32</sup>.
- Antiinflamatorios<sup>33,34</sup>.
- Antiaterogénicos<sup>35,36</sup>.
- Reducción de la presión arterial<sup>37-39</sup>.
- Reducción de la frecuencia cardíaca<sup>38,40</sup>.
- Mejora de la función endotelial<sup>41-43</sup>.

- Reducción de la síntesis de citocinas proinflamatorias, en especial la PGE2, la interleucina  $1\beta$  y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ <sup>44-47</sup>.
- Otros autores también señalan que los AGPI previenen las dificultades de captación de la glucosa en el cerebro que envejece, un hecho crucial para mantener una buena función cognitiva<sup>48</sup>.
- Los omega 3 también reducen la síntesis hepática de triglicéridos (TG), puesto que son malos sustratos para las enzimas responsables de su síntesis y además inhiben la esterificación de otros AG. El aumento de la  $\beta$ -oxidación de AG en los peroxisomas del hígado también contribuye al descenso de los TG, reduciendo la cantidad de AG libres disponibles para su síntesis. La inhibición de esta síntesis disminuye la lipoproteína VLDL<sup>30,49,50</sup>.

Todos estos mecanismos protectores podrían también prevenir o evitar los fenómenos inflamatorios ocasionados por los tratamientos antineoplásicos<sup>51,52</sup>. De ahí el interés en estudiar el papel que pudieran jugar los AGPI omega 3 en la prevención del daño cognitivo en estos pacientes.

Dado que el DHA es un componente primario de los fosfolípidos de membrana en el cerebro, concentraciones adecuadas de AGPI omega 3 pueden proteger contra el daño cerebral al mantener la integridad de la membrana y la función neuronal. En modelos animales, el aumento de DHA en la dieta ha mostrado facilitar la fluidez y excitabilidad de la membrana neuronal, aumentar los niveles de neurotransmisores, mejorar la respuesta visual y auditiva, y reducir el daño neuronal<sup>18</sup>. En modelos conductuales, esto se ha traducido en un aumento del aprendizaje y en un mayor rendimiento de la memoria al comparar con animales alimentados con una dieta control<sup>19,53</sup>. Por otro lado, estudios en animales y humanos muestran que una ingesta calórica elevada en forma de AG saturados promueve el depósito de placas de amiloide<sup>54</sup>, mientras que dietas enriquecidas con DHA disminuyen la acumulación de  $\beta$ -amiloide, de su proteína precursora, de la proteína  $\tau$ , y de la presenilina 1, protegiendo de la pérdida de dendritas<sup>24,54-56</sup>. Por otro lado, el EPA puede contrarrestar los efectos vasoconstrictores del ARA.

Es destacable el hecho de la no existencia de datos concluyentes sobre la relación óptima entre DHA y EPA de cara a la prevención del deterioro neurocognitivo, al igual que en la ECV<sup>27</sup>.

Los AG omega 3 actúan también en el funcionamiento de los sistemas neuronales que utilizan dopamina y serotonina. Influyendo sobre estos neurotransmisores, entre otras cuestiones, se puede afectar a los procesos cerebrales que controlan el estado de ánimo y la ansiedad<sup>57,58</sup>.

Una exhaustiva revisión de la Colaboración Cochrane sobre los estudios publicados en relación con el efecto preventivo neurocognitivo de los omega 3 no permite destacar un solo estudio concluyente, ya que todos adolecen de algún fallo metodológico. Pero «la suma de varios pequeños efectos protectores de los AGPI omega 3 puede constituir un efecto protector significativo frente al riesgo de demencia y declinación cognitiva relacionadas con la edad»<sup>59</sup>. A partir de la evidencia disponible de los estudios epidemiológicos de cohortes prospectivos sobre la relación entre la dieta y la ingesta de lípidos y el deterioro cognitivo y la demencia, se puede concluir que una ingesta elevada de AGPI, AG monosaturados y AG omega 3 es un factor protector.

**Tabla 1.** Estudios aleatorios publicados con suplementos de omega 3 en el deterioro cognitivo

Estudio	Dosis	Duración	Placebo	Tolerancia	Muestra
Yehuda, et al. <sup>60</sup>	Compuesto con relación 4/1 entre omegas 6 y 3	1 mes	No descrito	No descrita	100 pacientes con EA
Terano, et al. <sup>61</sup>	0.720 g DHA	1 año	No	No descrita	20 pacientes con demencia CV
Freund-Levi, et al. <sup>62</sup>	1.7/0.6 g DHA/EPA	6 meses	2.4 g AL (4 g aceite de maíz)	Buena	204 pacientes con EA
Yurko-Mauro, et al. <sup>63</sup>	0.9 g DHA	24 semanas	50%-50% aceites de maíz y soja	Buena	485 pacientes con DCAE
Dangour, et al. <sup>64</sup>	0.5/0.2 g DHA/EPA	24 meses	1.3 g aceite de oliva	Buena	867 pacientes con DCAE
Van de Rest, et al. <sup>65</sup>	1.8 o 0.4 g EPA/DHA	26 semanas	Aceite de girasol	Buena	302 pacientes con DCAE

EA: enfermedad de Alzheimer; DCAE: deterioro cognitivo asociado a la edad; CV: cardiovascular; DHA: ácido docosahexanoico; EPA: ácido eicosapentaenoico; LA: ácido lino.

También existen estudios aleatorios en personas ancianas con EA y algún tipo de demencia establecida con suplementos alimentarios de AGPI<sup>60-63</sup>. En todos ellos se pone en evidencia una mejora de las funciones neurocognitivas, tales como la memoria o la capacidad de aprendizaje (Tabla 1).

En relación con la prevención del DCAE, existen tres ensayos aleatorios con diferentes dosis y proporciones de AGPI, así como diferentes tiempos de intervención, que no han demostrado su eficacia al respecto. Únicamente uno de los tres ensayos ha demostrado mejoría en la memoria y en el aprendizaje<sup>63-65</sup>. Estos resultados desfavorables pueden atribuirse a diferentes motivos, como el tamaño muestral, las dosis y proporciones utilizadas, el grado de deterioro cognitivo basal, el tiempo de intervención y seguimiento o incluso el placebo utilizado<sup>66</sup>.

Está en marcha un estudio de intervención de tres años de duración para prevenir el deterioro cognitivo; se piensa reclutar a 1,200 pacientes ancianos cognitivamente sanos. Existen cuatro ramas, una de intervención multifactorial, otra de intervención multifactorial con suplementos de omega 3, otra sólo con omega 3 y la última con placebo<sup>67</sup>.

Un informe de la *Agency for Healthcare Research and Quality*, basado en la evidencia, sugirió que «deberían diseñarse estudios para valorar los efectos de los AGPI omega 3 con objeto de evaluar el efecto del origen, la dosis, la duración del tratamiento y el mantenimiento del efecto tras la suspensión del consumo de AGPI omega 3». Según este informe, «es necesario realizar estudios controlados aleatorios adecuadamente diseñados, con la potencia suficiente y la duración adecuada (3-5 años seguimiento) respecto a la demencia. Estos estudios deben incluir una evaluación basal del consumo de AGPI omega 3 y omega 6 en la dieta». Por último, el informe sugiere también que todos los estudios utilicen instrumentos validados estándar para evaluar los resultados clínicos<sup>68</sup>. Además, en los estudios observacionales es preciso tener en cuenta el tipo de pescado consumido y el método de preparación utilizado<sup>69</sup>.

No se ha podido localizar ensayos aleatorios en los que se analice la prevención del deterioro cognitivo en los pacientes oncológicos con suplementos de AGPI omega 3, aunque, según se ha expuesto anteriormente, podrían jugar un destacado papel protector ante el desarrollo de la toxicidad

neurocognitiva por radioterapia o quimioterapia. En este último aspecto, el tiempo de inicio (antes, durante o tras la terapia), la cantidad, la proporción entre AGPI y la duración del tratamiento podrían jugar un papel crucial de cara a ofrecer cierto beneficio<sup>66</sup>.

Cabe señalar, por último, que ya comienza a existir interés en demostrar la posible prevención de la toxicidad e incluso la mejora en la supervivencia utilizando suplementos de omega 3 junto a las terapias convencionales del cáncer<sup>51,52</sup>.

## RECOMENDACIONES SOBRE LA INGESTA DIARIA DE OMEGA 3

Existe una gran disparidad entre diferentes instituciones sobre la ingesta dietética recomendada (IDR). Las recomendaciones actuales de la *UK Food Standards Agency* para el hombre y la mujer en edad no reproductiva son de 1-4 raciones de pescado graso a la semana en porciones de 140 g. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda suplementos diarios de 300-500 mg de AGPI omega 3<sup>9,70</sup>. La Asociación Americana del Corazón (AHA) aconseja suplementos mixtos de EPA y DHA de 1 g al día en todos aquellos pacientes con enfermedad coronaria<sup>71,72</sup>, y de aproximadamente 500 mg al día para el resto, cifra que coincide con lo recomendado por la *International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids*<sup>27</sup>. Ésta es la dosis asociada al menor riesgo de muerte por enfermedad coronaria, como se ha observado en multitud de estudios epidemiológicos en EE.UU.<sup>27,72</sup>. La ingesta de dos porciones de pescado graso a la semana (aproximadamente 300 g) proporcionaría 4.9 g de AGPI omega 3 o, lo que es lo mismo, 700 mg/día. El consejo de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) especifica que la cantidad diaria de DHA y EPA debe ser de 200 mg. Para cubrir la IDR, la SENC recomienda el consumo de 3-4 raciones de pescado y marisco por semana (1 ración: 125-150 g), de 3-6 cucharadas soperas de aceite de oliva al día (30-60 ml) y de 3-7 raciones de frutos secos por semana (1 ración: 20-30 g). En Francia se recomienda una ingesta diaria de DHA de 120 y 100 mg en varones y mujeres, respectivamente. En EE.UU. la Academia Nacional de Medicina recomienda la ingesta de 100 mg/día de EPA y DHA, mientras que el Comité Técnico

en Lípidos Dietéticos del *International Life Sciences Institute* (ILSI) recomienda una IDR de EPA + DHA de entre 250 y 500 mg.

Observemos qué dosis han puesto en evidencia los efectos beneficiosos de los AGPI en diferentes situaciones:

- En enfermedades inflamatorias severas, como la artritis reumatoidea, se precisan dosis altas de entre 4 y 8 g/día<sup>73</sup>.
- Las dosis efectivas para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad, la ansiedad, la depresión mayor<sup>74</sup>, el trastorno bipolar<sup>75</sup> y la depresión posparto parecen estar en torno a 1-2 g/día, mientras que dosis mayores no parecen ser más eficaces<sup>58,76,77</sup>.
- Se precisan dosis de 2-4 g en la prevención de la ECV<sup>47,78</sup>.
- Son necesarias dosis de 0.5-2 g/día para obtener efectos beneficiosos sobre las arritmias<sup>27,79</sup>.
- La antiagregación y la reducción de los TG, en especial de la hipertrigliceridemia severa (> 500 mg/dl), requieren dosis elevadas de 3-4 g<sup>27,71,80</sup>.

Debe destacarse, sobre las recomendaciones de ingesta, que la administración de nutrientes en forma de suplementos no tiene necesariamente la misma influencia en el riesgo de demencia que el consumo de los mismos nutrientes en la dieta. La calidad y las proporciones de los nutrientes que están presentes de manera natural en los alimentos tienen efectos sobre la absorción, el metabolismo y finalmente la biodisponibilidad que son sustancialmente diferentes de lo que cabría esperar con la administración de un único nutriente a dosis farmacológicas.

La ingesta de suplementos incrementará sus concentraciones, pero existen factores no dietético-nutricionales, como la absorción, el metabolismo y factores genéticos, que pueden afectar a la concentración de AG en el plasma y los tejidos humanos, sin que se produzca un incremento proporcional a la ingesta<sup>81</sup>.

Por último, de cara a valorar su biodisponibilidad, la forma de presentación de los suplementos de omega 3 es crucial. Existen las siguientes presentaciones:

- Triglicéridos, a concentraciones del 70%, que es la presentación con mayor biodisponibilidad<sup>5</sup>.
- En forma etil o metil ésteres, a concentraciones de entre el 50 y el 70%<sup>5</sup>.
- En forma de AG libres<sup>9</sup>.

## TOLERANCIA DE LOS OMEGA 3

En 2008 el Comité Técnico en Lípidos del ILSI de EE.UU. concluyó que no existe evidencia de que la ingesta recomendada de EPA + DHA sea perjudicial. Por otro lado, la *Food and Drug Administration* (FDA) clasifica la ingesta de AG omega 3 procedentes del pescado como segura en términos generales, tal y como ha quedado patente en varios ensayos clínicos aleatorizados<sup>64,65</sup>.

Los efectos adversos observados son básicamente náuseas, molestias gastrointestinales, diarreas y aliento a pescado. Por eso se recomienda su ingesta durante las comidas.

A dosis de 20 g al día se ha observado en voluntarios sanos un aumento del tiempo de coagulación, sin complicaciones hemorrágicas asociadas<sup>27</sup>. Se ha concluido que las dosis superiores a 7 g/día, mezclando DHA + EPA, son seguras incluso

con el uso concomitante de warfarina o antiagregantes<sup>9,27,82</sup>. Con el uso de 4 g se ha descrito el alargamiento del tiempo de coagulación sin producirse episodios de sangrado significativo. Como medida de precaución, se aconseja una monitorización periódica de todos aquellos pacientes que tomen fármacos que alteren la hemostasia, en especial el tiempo de protrombina, que ya es una práctica habitual, por otro lado.

También se han observado ligeros aumentos en la glucemia en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 sin cambios en los niveles de hemoglobina glucosilada A1c.

Por otro lado, el consumo de aceites de pescado en cantidades elevadas a largo plazo puede causar deficiencias de vitamina E, por lo cual ésta se agrega a muchos de estos preparados comerciales. Pero el uso habitual de productos enriquecidos con vitamina E también puede conducir a niveles elevados de esta vitamina liposoluble, con el riesgo consiguiente de sobredosificación<sup>9</sup>.

## FACTORES DE CONFUSIÓN EN LOS ESTUDIOS SOBRE PREVENCIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO

El gen *ApoE* es un gen pleomórfico, con tres alelos principales, ApoE2, ApoE3 y ApoE4. Codifica una proteína esencial para el catabolismo de las lipoproteínas ricas en TG. Esta proteína constituye el mayor transportador de colesterol en el cerebro. Las proteínas APOE han sido reconocidas por su importancia en el metabolismo de las lipoproteínas y en el desarrollo de ECV. El genotipo ApoE4 ha sido involucrado en una mayor sensibilidad a contraer la EA, a desarrollar arteriosclerosis y a presentar deterioro en el desarrollo cognitivo. Además, se asocia a una ausencia de beneficio tras la ingesta de dietas ricas en AGPI<sup>83</sup>. Esta observación podría explicar los resultados inconsistentes entre estudios y refleja la importancia de tener en cuenta los factores genéticos en futuros estudios<sup>66,84,85</sup>.

Para finalizar, hay que señalar otro posible factor de confusión. La mayor concentración de homocisteína en plasma es un importante factor de riesgo independiente de arteriosclerosis, enfermedad coronaria, muerte por causa CV, accidentes vasculares cerebrales, demencia y EA. La administración de forma aislada de ácido fólico o en combinación con vitaminas B12 y B6 puede reducir su concentración<sup>86</sup>. Se debería determinar la homocisteína en sangre en los estudios de prevención del deterioro cognitivo o suplementar a todos los pacientes incluidos en ellos con ácido fólico y vitaminas B<sub>12</sub> y B<sub>6</sub>.

## CONCLUSIÓN

La incidencia y prevalencia del cáncer está aumentando gracias a las mejoras terapéuticas, con un aumento de largos supervivientes. De ello se deriva un mayor riesgo de desarrollo de neurotoxicidad. Cualquier avance en su prevención será de suma importancia. Los AGPI omega 3 pueden desempeñar un importante rol en esta línea. Estos AGPI son un constituyente principal de los fosfolípidos de las membranas celulares, en especial de las neurales. Son cruciales para la síntesis de mielina y el mantenimiento de la estructura y

funcionalidad del cerebro. Además, son productores de mediadores celulares implicados en los procesos inflamatorios. Sus mecanismos de actuación de basan principalmente en los efectos ocasionados por los mediadores bioactivos obtenidos de su degradación, los cuales actúan como sustancias antiinflamatorias o en las vías de resolución de los procesos inflamatorios. Otro aspecto principal son los efectos ocasionados por su incorporación directa a los fosfolípidos de membrana. Una suplementación adecuada de AGPI omega 3 podría prevenir la neurotoxicidad secundaria a los tratamientos oncológicos. No se ha podido localizar ensayos aleatorios en esta línea. De cara a realizar este tipo de ensayos, el tiempo de inicio (antes, durante o tras la terapia), la cantidad, la proporción entre AGPI omega 3 y la duración del tratamiento podrían jugar un papel crucial. Además, factores genéticos y fisicoquímicos tales como el genotipo de los pacientes en cuanto al gen *ApoE* o la concentración en plasma de la homocisteína son de suma importancia para evitar sesgos o confusión en los resultados. Comienza a existir interés en demostrar la posible prevención de la toxicidad e incluso la mejora en la supervivencia utilizando este tipo de suplementos junto a las terapias convencionales del cáncer. Por todo lo expuesto, estudios sobre la utilización de suplementos de AGPI omega 3 bien diseñados podrán responder muchas de las cuestiones planteadas sobre la prevención del daño neurocognitivo de las terapias anticancerosas.

## AGRADECIMIENTOS

A Marian Torres Berrueto, por el diseño de las figuras.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay conflictos de intereses relevantes en el presente trabajo.

## REFERENCIAS

1. Heather J, Kristin P, Sari Ch, et al. Meta-analysis of cognitive functioning in Breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2012;30:3578-87.
2. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain Radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol.* 2013;15:1429-37.
3. Ebi J, Sato H, Nakajima M, Shishido F. Incidence of leukoencephalopathy after whole-brain radiation therapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85:1212-17.
4. Plourde M, Cunnane S. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32:619-34.
5. Arterburn L, Hall E, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(Suppl):1467-76S.
6. Bourre J. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *J Nutr Health Aging.* 2006;10:377-85.
7. Rojas C, Martinez J, Flores I, Hoffman D, Uauy R. Gene expression analysis in human fetal retinal explants treated with docosahexaenoic acid. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:3170-7.
8. Bourre J. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 2: macronutrients. *J Nutr Health Aging.* 2006;10:386-99.
9. De Caterina R. N-3 Fatty acids in cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2011;364:2439-50.
10. Fike J. Neuropathology of radiation-induced neurotoxicity. *Rev Neurol.* 2011;167:746-50.
11. Zhou H, Liu Z, Liu J, et al. Fractionated radiation-induced acute encephalopathy in a young rat model: cognitive dysfunction and histologic findings. *Am J Neuroradiol.* 2011;32:1795-800.
12. Anand R, Alkadri M, Lavie C, Milani R. The role of fish oil in arrhythmia prevention. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2008;28:92-8.
13. De Caterina R, Massaro M. Omega-3 fatty acids and the regulation of expression of endothelial pro-atherogenic and pro-inflammatory genes. *J Membr Biol.* 2005;206:103-16.
14. Li Q, Wang M, Tan L, et al. Docosahexaenoic acid changes lipid composition and interleukin-2 receptor signaling in membrane rafts. *J Lipid Res.* 2005;46:1904-13.
15. Sastry P. Lipids of nervous tissue: composition and metabolism. *Prog Lipid Res.* 1985;24:69-176.
16. Beydoun M, Kaufman J, Satia J, Rosamond W, Folsom A. Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults : the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Clin Nutr.* 2007;77:1103-11.
17. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Peres K, Dartigues J, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ.* 2002;325:932-3.
18. Morris M, Evans D, Bienias J, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2003;60:940-6.
19. Gamoh S, Hashimoto M, Sugioka K, et al. Chronic administration of docosahexaenoic acid improves reference memory-related learning ability in young rats. *Neuroscience.* 1999;93:237-41.
20. Moriguchi T, Salem N. Recovery of brain docosahexaenoate leads to recovery of spatial task performance. *J Neurochem.* 2003;87:297-309.
21. Lim GP, Calon F, Moriguchi T, et al. A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. *J Neurosci.* 2005;25(12):3032-3040.
22. Conquer J, Tierney M, Zecevic J, Bettger W, Fisher R. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids.* 2000;35:1305-12.
23. Solfrizzi V, Panza F, Torres F, et al. High monounsaturated fatty acids intake protects against age-related cognitive decline. *Neurology.* 1999;52:1563-9.
24. Green K, Martinez-Coria H, Khashwji H, et al. Dietary docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid ameliorate amyloid-beta and tau pathology via a mechanism involving presenilin 1 levels. *J Neurosci.* 2007;27:4385-95.
25. Hoshino T, Nakaya T, Homan T, et al. Involvement of prostaglandin E2 in production of amyloid-beta peptides both in vitro and in vivo. *J Biol Chem.* 2007;282:32676-88.
26. The Risk and Prevention Study Collaborative Group. n-3 Fatty acids in patients with multiple cardiovascular Risk factors. *N Engl J Med.* 2013;368:1800-8.
27. Lavie C, Milani R, Mehra M, Ventura H. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:585-94.
28. He K, Song Y, Daviglius M, et al. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke.* 2004;35:1538-42.
29. Hofman A, Ott A, Breteler M, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet.* 1997;349:151-4.
30. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet.* 1999;354:447-55.
31. Tavazzi L, Maggioni A, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1223-30.
32. Din J, Harding S, Valerio C, et al. Dietary intervention with oil rich fish reduces platelet-monocyte aggregation in man. *Atherosclerosis.* 2008;197:290-6.
33. Berg A, Scherer P. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2005;96:939-49.
34. Madsen T, Schmidt E, Christensen J. The effect of n-3 fatty acids on C-reactive protein levels in patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr.* 2007;17:258-63.
35. Zhao G, Etherton T, Martin K, Gillies P, West S, Kris-Etherton P. Dietary alpha-linolenic acid inhibits proinflammatory cytokine production by

- peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:385-91.
36. Thies F, Garry J, Yaqoob P, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:477-85.
  37. Geleijnse J, Giltay E, Grobbee D, Donders A, Kok F. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2002;20:1493-9.
  38. O'Keefe J, Abuissa H, Sastre A, Steinhaus D, Harris W. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol.* 2006;97:1127-30.
  39. Ventura H, Milani R, Lavie C, et al. Cyclosporine-induced hypertension. Efficacy of omega-3 fatty acids in patients after cardiac transplantation. *Circulation.* 1993;88:II281-5.
  40. Geelen A, Brouwer I, Schouten E, Maan A, Katan M, Zock P. Effects of n-3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in humans. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:416-20.
  41. Mozaffarian D. Fish, n-3 fatty acids, and cardiovascular haemodynamics. *J Cardiovas Med.* 2007;8(Suppl 1):S23-6.
  42. Din J, Newby D, Flapan A. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease: fishing for a natural treatment. *BMJ.* 2004;328:30-5.
  43. Goodfellow J, Bellamy M, Ramsey M, Jones C, Lewis M. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:265-70.
  44. Akiyama H, Barger S, Barnuma S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2000;21:383-421.
  45. Endres S, Ghorbani R, Kelley V, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med.* 1989;320:265-71.
  46. Calder P. Immunomodulation by omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2007;77:327-35.
  47. Mehra M, Lavie C, Ventura H, Milani R. Fish oils produce anti-inflammatory effects and improve body weight in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:834-8.
  48. Freemantle E, Vandal M, Tremblay-Mercier J, et al. Omega-3 fatty acids, energy substrates, and brain function during aging. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006;75:213-20.
  49. Berger J, Moller D. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med.* 2002;53:409-35.
  50. Huang B, Wu P, Bowker-Kinley M, Harris R. Regulation of pyruvate dehydrogenase kinase expression by peroxisome proliferator-activated receptor-alpha ligands, glucocorticoids, and insulin. *Diabetes.* 2002;51:276-83.
  51. Arshad A, Isherwood J, Mann C, et al. Intravenous  $\omega$ -3 fatty acids plus gemcitabine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41:398-403.
  52. Ghoreishi Z, Esfahani A, Djazayeri A, et al. Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a randomized double-blind placebo controlled trial. *BMC Cancer.* 2012;12:355.
  53. Calon F, Lim G, Yang F, et al. Docosahexaenoic acid protects from dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model. *Neuron.* 2004;43:633-45.
  54. Morris M. The role of nutrition in Alzheimer's disease: epidemiological evidence. *Eur J Neurol.* 2009;16(Suppl 1):1-7.
  55. Lim G, Calon F, Morihiro T, et al. A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. *J Neurosci.* 2005;25:3032-40.
  56. Oksman M, Iivonen H, Högges E, et al. Impact of different saturated fatty acid, polyunsaturated fatty acid and cholesterol containing diets on beta-amyloid accumulation in APP/PS1 transgenic mice. *Neurobiol Dis.* 2006;23:563-72.
  57. Chalou S. Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006;75:259-69.
  58. Rocha Araujo D, Machado M, Nardi A. What is the effectiveness of the use of polyunsaturated fatty acid omega-3 in the treatment of depression? *Expert Rev Neurother.* 2010;10:1117-29.
  59. Lim W, Gammack J, Van Niekerk J, Dangour A. Omega 3 fatty acid for prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD005379.
  60. Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso R, Mostofsky D. Essential fatty acids preparation (Sr-3) improves Alzheimer's patients quality of life. *Int J Neurosci.* 1996;87:141-9.
  61. Terano T, Fujishiro S, Ban T, et al. Docosahexaenoic acid supplementation improves the moderately severe dementia from thrombotic cerebrovascular diseases. *Lipids.* 1999;34(Suppl 1):S345-6.
  62. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönghagen M, Cederholm T, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD Study. *Arch Neurol.* 2006;63:1402-8.
  63. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, et al. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement.* 2010;6:456-64.
  64. Dangour A, Allen E, Elbourne D, et al. Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1725-32.
  65. Van de Rest O, Geleijnse J, Kok F, et al. Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2008;71:430-8.
  66. Cederholm T, Salem N, Palmblad J.  $\omega$ -3 fatty acids in the prevention of cognitive decline in humans. *Adv Nutr.* 2013;4:672-6.
  67. Carrié I, Van Kan G, Gillette-Guyonnet S, et al. Recruitment strategies for preventive trials. The MAPT study (MultiDomain Alzheimer Preventive Trial). *J Nutr Health Aging.* 2012;16:355-9.
  68. Armstrong CL, Shera DM, Lustig RA, Phillips PC. Phase measurement of cognitive impairment specific to Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:e319-24.
  69. MacLean C, Issa AM, Newberry S, et al. Effects of omega-3 fatty acids on cognitive function with aging, dementia, and neurological diseases. *Evid Rep Technol Asses.* 2005;114:1-3.
  70. Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. *FAO Food Nutr Pap.* 2010;91:1-166.
  71. Kris-Etherton P, Harris W, Appel L. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:151-2.
  72. Harris W, Kris-Etherton P, Harris K. Intakes of long-chain omega-3 fatty acid associated with reduced risk for death from coronary heart disease in healthy adults. *Curr Atheroscler Rep.* 2008;10:503-9.
  73. Berber A, Kondo C, Almendra C, Matsuo T, Dichi I. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition.* 2005;21:131-6.
  74. Hibbeln J. Fish consumption and major depression. *Lancet.* 1998;351:1213.
  75. Stoll A, Locke C, Marangell L, Severus W. Omega-3 fatty acids and bipolar disorder: a review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1999;60:329-37.
  76. Riediger N, Othman R, Suh M, Moghadasian M. A systemic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease. *J Am Diet Assoc.* 2009;109:668-79.
  77. Ross B, Seguin J, Sieswerda L. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? *Lipids Health Dis.* 2007;6:21.
  78. Christensen J, Gustenhoff P, Korup E, et al. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomized controlled trial. *BMJ.* 1996;312:677-8.
  79. Ryan A, Keske M, Hoffman J, Nelson E. Clinical overview of algal-docosahexaenoic acid: effects on triglyceride levels and other cardiovascular risk factors. *Am J Ther.* 2009;16:183-92.
  80. Harris W, Ginsberg H, Arunakul N, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovas Risk.* 1997;4:385-91.
  81. Sun Q, Ma J, Campos H, Hankinson S, Hu F. Comparison between plasma and erythrocyte fatty acid content as biomarkers of fatty acid intake in US women. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:74-81.
  82. Harris W. Expert opinion: omega-3 fatty acids and bleeding-cause for concern? *Am J Cardiol.* 2007;99:44-6C.
  83. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology.* 2007;69:1921-30.
  84. Huang T, Zandi P, Tucker K, et al. Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE-epsilon4. *Neurology.* 2005;65:1409-14.
  85. Kim J, Basak J, Holtzman D. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron.* 2009;63:287-303.
  86. Sheshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2002;346:476-83.



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

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)



ARTÍCULO DE REVISIÓN

## La evaluación económica en salud: aplicaciones, fundamentos, metodología y errores frecuentes

Eleanor Saunders\*

*Health Economics and Policies Consultant*

Recibido el 23 de junio de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017  
Disponible en Internet el 10 de julio de 2017

### PALABRAS CLAVE

Costo-efectividad;  
Minimización de costos;  
Panitumumab;  
Bevacizumab;  
Cetuximab;  
Metodología;  
Tomadores de decisión

**Resumen** Las evaluaciones económicas sirven para comparar los efectos y costos de diferentes intervenciones en salud con el propósito de determinar la mejor alternativa de distribución de recursos de las instituciones de salud. Para tal objetivo, es de suma importancia que el análisis económico sea congruente con el contexto en el que se lleve a cabo y que siga la metodología establecida de la materia. Utilizando como ejemplo un análisis de costo-efectividad (ACE) recién publicado que compara panitumumab con bevacizumab y cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) en México, se demostrará cómo desarrollar una evaluación económica transparente, justa y de utilidad para los tomadores de decisión. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [saundersconsultingmx@gmail.com](mailto:saundersconsultingmx@gmail.com) (E. Saunders)

## INTRODUCCIÓN

Las evaluaciones económicas de nuevos tratamientos tienen como objetivo principal servir de herramienta para los tomadores de decisión y asesorarles en determinar la mejor alternativa de distribución de recursos. Para cumplir con esta meta y llegar a conclusiones válidas, se requiere seguir una metodología establecida, sobre todo en el contexto en el cual se está analizando. De no ser así, ¿qué utilidad podría tener una evaluación económica? Apoyándose en el artículo de Vargas, et al. titulado «Análisis de costo-efectividad de panitumumab + FOLFOX en CCRm RAS-WT», publicado en el volumen 14, número 5, de la *Gaceta Mexicana de Oncología*<sup>1</sup>, el presente artículo presenta los fundamentos para conducir y analizar una evaluación económica en salud, mencionando errores a evitar y brindando herramientas para la interpretación de los hallazgos y la evaluación de la validez de las conclusiones.

Los fundamentos de la evaluación económica de nuevos tratamientos pueden resumirse en seis sencillos puntos:

- Determinar una pregunta de investigación clara y precisa.
- La investigación debe tener objetivos en concordancia con los lineamientos establecidos en el contexto en el que se evalúan los medicamentos.
- El tipo de evaluación económica (costo-efectividad o minimización de costos) debe justificarse con la evidencia disponible a través de ensayos clínicos de calidad.
- Los ensayos clínicos utilizados para respaldar la efectividad de todos los tratamientos deben corresponder a la población de estudio.
- Los costos utilizados en el estudio deben corresponder a la perspectiva del estudio, a los costos usuales del paciente con una enfermedad dada y con el medicamento, incluyendo los costos de administración, hospitalización, seguimiento y tratamiento de efectos adversos.
- Las fuentes de datos de eficacia, costos y supuestos deben citarse claramente y ser accesibles a los evaluadores<sup>2</sup>.

A continuación, se estudiarán cada uno de estos puntos en el contexto de las evaluaciones económicas realizadas por Vargas, et al. para determinar la validez metodológica y los resultados de los dos análisis presentados: un estudio de costo-efectividad que compara bevacizumab con panitumumab y un estudio de minimización de costos en donde se compara cetuximab con panitumumab.

## DETERMINAR UNA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN CLARA Y PRECISA

La pregunta de investigación es primordial para centrar la investigación y definir el alcance. En el artículo objeto de estudio<sup>1</sup>, la pregunta de investigación deja claro el contexto: «¿Tiene el uso de panitumumab + FOLFOX como primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm con RAS no mutado (*wild type* [WT]) una razón de costo-efectividad promedio inferior frente a bevacizumab + FOLFOX, evaluados desde la perspectiva de las instituciones de salud del sector público en México?». Con esta pregunta, se saben los tratamientos bajo investigación (panitumumab y bevacizumab),

la población de interés (pacientes con CCRm con RAS WT) y el contexto específico (las instituciones públicas de salud en México).

Para la elaboración de cualquier estudio de evaluación económica y con el fin de que éste cumpla su cometido, es decir, orientar al tomador de decisión, deben aplicarse los criterios de aceptación del organismo evaluador que el mismo contexto dispone. En particular, para las instituciones del sector público en México, estos criterios son dictados por el Consejo de Salubridad General (CSG), órgano responsable de la evaluación e inclusión de nuevas tecnologías en el *Cuadro básico y catálogo de medicamentos*<sup>3</sup>.

## LA INVESTIGACIÓN DEBE TENER OBJETIVOS EN CONCORDANCIA CON LOS LINEAMIENTOS ESTABLECIDOS EN EL CONTEXTO EN EL QUE SE EVALÚAN LOS MEDICAMENTOS

### Presentación de resultados

La *Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del cuadro básico y catálogo de insumos del sector salud en México*<sup>2</sup> indica que la presentación del ACE es «indispensable», con resultados de eficacia expresados en «unidades naturales, como por ejemplo años de vida ganados» (p. 34) y resultados finales expresados como «costo incremental por unidad adicional de eficacia» (p. 20). Esta metodología además es consistente con otras instituciones de referencia en la evaluación económica en salud a nivel internacional<sup>4,5</sup>. Sin embargo, Vargas, et al. presentan los resultados como una medida de «costo-efectividad promedio», la cual no es una medida de costo-efectividad empleada comúnmente y, dado el contexto, no permite al tomador de decisión conocer con claridad el costo incremental por unidad de eficacia.

El CSG establece el umbral de costo-efectividad en un producto interior bruto (PIB)<sup>1</sup> per cápita equivalente a \$120,214.18<sup>6,7</sup>.

<sup>1</sup>El PIB per cápita se calcula mediante la fórmula:

$$\frac{\text{PIB}_{\text{México}}}{\text{Población}_{\text{México}}}$$

Utilizando los propios datos de costos y efectividad de Vargas, et al.<sup>1</sup>, el cálculo de la razón de costo-efectividad incremental (RCEI) de panitumumab en comparación con bevacizumab sería el siguiente:

$$\text{RCEI} = \frac{(\text{costo tratamiento A} - \text{costo tratamiento B})}{(\text{efectividad tratamiento A} - \text{efectividad tratamiento B})}$$

$$\text{RCEI} = \frac{(\$1,048,009.42 - \$872,201.70)}{(3.47 \text{ años} - 2.80 \text{ años})} = \$262,399.5$$

De acuerdo a este resultado, la RCEI de panitumumab está por encima del umbral de costo-efectividad establecido

para México. A pesar de ello, el resultado que los autores presentan omite esta información y parece sugerir lo opuesto, al indicar que panitumumab tiene una «razón de costo-efectividad promedio» menor que la de bevacizumab.

El uso de la RCEI implica la aceptación por parte del Gobierno de pagar un monto adicional establecido para medicamentos que demuestren tener una efectividad mayor. En cambio, el uso de la razón de costo-efectividad promedio implica que los tratamientos que tienen una mejor efectividad deben tener el mismo costo por año de vida ganado que los otros medicamentos con los que se comparan, lo cual tiene por lo menos tres errores metodológicos:

- Implica que los nuevos productos requieren tener el mismo costo por año de vida ganado que los productos genéricos.
- Para cada enfermedad es muy probable que se tenga un costo por año de vida diferente, ya que no existe consenso sobre la estandarización del costo promedio por año de vida ganado.
- Esta metodología se utiliza para comparar tratamientos con el «no hacer nada»<sup>8</sup>. Para su correcta utilización debería incluirse un análisis de panitumumab contra la alternativa de «no hacer nada».

La metodología del ACE debe tener coherencia con el contexto y los lineamientos en el cual se desarrolla el estudio. En este caso, la metodología empleada por Vargas, et al. para justificar la costo-efectividad de panitumumab frente a bevacizumab no corresponde a la metodología estándar, lo que puede llevar a tomar decisiones erróneas en la optimización de recursos.

## Datos de resección

Es importante que las fuentes de los datos utilizados en el modelo económico sean congruentes con el contexto en el cual se desarrolla. Vargas, et al. se apoyan en los datos del ensayo clínico PEAK para modelar las eficacias de los tratamientos comparados. Sin embargo, para modelar la resección, los investigadores han elegido apoyarse en datos de un panel de expertos para determinar la tasa de resección y la de éxito de la intervención. La guía del CSG dice claramente: «En ningún caso la opinión de expertos podrá reemplazar la evidencia científica probada»<sup>2</sup> [2, p. 21]. Los datos de intento de resección y tasa de éxito del análisis de Vargas, del 11 y el 80%, respectivamente, con panitumumab y del 22.2 y el 71%, respectivamente, con bevacizumab, no sólo difieren considerablemente de los datos del estudio PEAK (13.6 y 66.7% vs. 11 y 77.8%, respectivamente)<sup>9</sup>, sino que también favorecen a panitumumab al agregar costos de cirugía no exitosa a pacientes tratados con bevacizumab.

Es importante resaltar que, en realidad, estos datos citados por Vargas, et al. no provienen directamente del reporte del análisis PEAK<sup>9</sup>, sino de una evaluación económica publicada en 2014 realizada por los patrocinadores del estudio PEAK que tuvieron acceso a los datos a nivel del paciente<sup>10</sup>.

Se explica que se utilizaron dos escenarios adicionales para determinar con más certidumbre la validez de los resultados presentados con el caso base: «El primero, asumiendo los mismos porcentajes reportados en el estudio PEAK (13.6% de intento de resección y 66.7% de tasa de éxito con panitumumab y 11% de resección y tasa de éxito del 77.8%

con bevacizumab) y el segundo, asumiendo que no se efectúa la resección del sitio de metástasis (0% de intentos)»<sup>1</sup> [1, p. 253]. Sin embargo, estos resultados no se presentan en el artículo, lo cual arroja más dudas sobre la transparencia y validez del estudio. En este ejemplo, se utilizan datos no publicados que justifican agregar más cirugías con menos efectividad a pacientes con bevacizumab, lo que incrementa el costo del tratamiento de estos pacientes, favoreciendo a panitumumab. Aquí la recomendación sería utilizar datos publicados y justificar cualquier cambio de valor de variable para que los resultados puedan ser replicables.

## EL TIPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA (COSTO-EFECTIVIDAD O MINIMIZACIÓN DE COSTOS) DEBE JUSTIFICARSE CON LA EVIDENCIA DISPONIBLE A TRAVÉS DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS QUE CUMPLAN AL MENOS LOS REQUISITOS MÍNIMOS DE CALIDAD (ESCALA JADAD O CONSORT)

Los investigadores deben escoger un tipo de evaluación económica de acuerdo a la información clínica disponible de los diferentes comparadores incluidos en la evaluación. En el contexto de México, los investigadores eligen por lo general entre un ACE, cuando los tratamientos a comparar tienen una eficacia diferente, o el análisis de minimización de costos, únicamente en los casos donde se comprueba que no existe diferencia en la efectividad de los medicamentos a comparar<sup>2</sup>.

El ACE se basa en los datos de sobrevivencia global del ensayo clínico PEAK, que compara panitumumab y bevacizumab (41.3 vs. 28.9 meses, respectivamente). El ensayo clínico se completa con un análisis estadístico de los resultados para determinar los intervalos de confianza al 95% y, por este medio, la certidumbre de los resultados del ensayo. En el caso del estudio PEAK, los datos no son estadísticamente significativos (0.39-1.02;  $p = 0.058$ )<sup>4</sup>. Además, el intervalo de confianza es tan amplio que no permite obtener conclusiones sobre el efecto de la intervención.

## LOS ENSAYOS CLÍNICOS UTILIZADOS PARA RESPALDAR LA EFECTIVIDAD DE TODOS LOS TRATAMIENTOS DEBEN CORRESPONDER A LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Los ensayos clínicos tienen como objetivo determinar la eficacia de un tratamiento en una población determinada. Por esta razón, es muy importante que la población en la cual se lleva a cabo la evaluación económica corresponda a esta misma población. En el artículo de estudio<sup>1</sup> se lleva a cabo en pacientes con CCRm KRAS-WT en primera línea de tratamiento. El análisis de minimización de costos entre panitumumab y cetuximab parte de un supuesto en el que ambos medicamentos tienen la misma eficacia en la población estudiada, y, por ende, se comparan únicamente los costos sin considerar sus efectividades. Los autores citan como evidencia clínica un estudio en población RAS-WT en tercera línea de tratamiento (estudio ASPECCT<sup>11</sup>), el cual no es válido

para demostrar la equivalencia de cetuximab y panitumumab en primera línea, por lo que una comparación basada meramente en costos no está justificada y, por lo tanto, no podemos obtener conclusiones válidas en este análisis. Para presentar conclusiones válidas sobre la costo-efectividad de dichos productos, se requiere un análisis de los beneficios clínicos de los medicamentos, y no sólo de sus costos, así como incluir análisis de sensibilidad para valorar el impacto de la incertidumbre en los resultados.

### **LOS COSTOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO DEBEN CORRESPONDER A LA PERSPECTIVA DEL ESTUDIO, A LOS COSTOS USUALES DEL PACIENTE CON UNA ENFERMEDAD DADA Y CON EL MEDICAMENTO, INCLUYENDO LOS COSTOS DE ADMINISTRACIÓN, HOSPITALIZACIÓN, SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE EFECTOS ADVERSOS**

Para ser realmente una herramienta de apoyo a la decisión, la evaluación económica y el algoritmo de tratamiento del paciente promedio deben apegarse lo más posible a la realidad en la que se desarrolla el modelo. Además de los puntos metodológicos mencionados anteriormente, existe una inconsistencia entre los dos análisis económicos presentados en el artículo de Vargas, et al.<sup>1</sup> que resulta favorecer al costeo de panitumumab. En el estudio de costo-efectividad de panitumumab frente a bevacizumab se utilizó un peso promedio del paciente de 67 kg, justificado por un artículo<sup>12</sup> donde se evaluaron pacientes con cáncer del Hospital General de México. Contrario a este dato, Vargas, et al. cambian el peso del paciente a 65 kg en la comparación con cetuximab. La dosis de panitumumab se indica en mg/kg, al igual que la de bevacizumab, pero la de cetuximab se indica en mg/m<sup>2</sup>. El cambio sutil del peso del paciente permite usar un vial menos de panitumumab, lo cual disminuye su costo de tratamiento, generando un sesgo en los resultados presentados.

### **LAS FUENTES DE DATOS DE EFICACIA, COSTOS Y SUPUESTOS DEBEN CITARSE CLARAMENTE Y SER ACCESIBLES A LOS EVALUADORES**

La validez de una evaluación económica se fundamenta en la calidad y certeza de la información utilizada. Por ello, al desarrollar un estudio es importante asegurarse de que los datos sean coherentes con el contexto al cual se aplica y que las fuentes de datos clave del análisis (eficacia y costos) sean accesibles para validar el modelo. Como notan los autores del artículo<sup>1</sup>, «la realización de un análisis farmacoeconómico que resulte relevante al contexto nacional es determinada por la calidad de la información que la alimenta y la coherencia de los supuestos empleados en el modelo de evaluación con la práctica clínica en México» (p. 253). A pesar de esta certera afirmación, los mismos autores incluyen supuestos no respaldados o no mencionan resultados críticos a la interpretación de resultados.

Al investigar con detalle el artículo de Vargas, et al.<sup>1</sup> y las fuentes citadas para justificar los supuestos de costos y eficacia de los tratamientos incluidos, se encuentra una evaluación económica del estudio clínico PEAK de panitumumab frente a bevacizumab<sup>9</sup>, cuyos resultados se utilizaron como base de la evaluación económica<sup>10</sup>. La adaptación de los modelos económicos para diferentes contextos es una práctica común. Sin embargo, no citar el documento original se considera una falta grave en el entorno científico.

En conjunto, existe una falta de transparencia en los supuestos de costos: ¿cómo se realizó el costeo de resección de metástasis? ¿Por qué el rango del análisis de sensibilidad de esta variable va del -20% al +50%? ¿Por qué el rango superior del número de ciclos es de 21.65, y de dónde proviene esta cifra? ¿Por qué no se reporta el costo total del tratamiento de los comparadores en el ACE, incluyendo la administración y el seguimiento? Todos estos datos deben presentarse con más claridad para que el lector pueda generar sus propias conclusiones.

Pese a tener una evaluación económica previa publicada, no se aclaran estas dudas. Al contrario, algunas de las variables explicadas y más conservadoras en el modelo de Graham, et al. no corresponden a las utilizadas por Vargas, et al., que no explican la fuente de datos. Por ejemplo, el número promedio de ciclos de tratamiento corresponde al tiempo promedio que el paciente está en sobrevida libre de progresión. Utilizando la modelación paramétrica, Graham, et al. explican que se utilizó la distribución Weibull para definir el promedio de tiempo del paciente en estado libre de progresión (19.42 ciclos con panitumumab y 14.10 con bevacizumab)<sup>10</sup>. Vargas, et al. utilizan el mismo número de ciclos para bevacizumab (14.10), pero reducen los ciclos de tratamiento con panitumumab a 18.20<sup>1</sup>. Y no se explica la proveniencia de estos datos en ninguno de los dos casos.

### **CONCLUSIÓN**

La evaluación económica es una herramienta de gran utilidad para comparar diferentes tecnologías en salud y apoyar a los tomadores en la utilización de tratamientos más costo-efectivos. Por ello, es importante seguir las metodologías publicadas que se han ido definiendo con el crecimiento de esta disciplina. Además de explicar con claridad la población de estudio, las tecnologías a comparar y las fuentes de datos, es importante que los datos se utilicen con transparencia para evitar sesgos en los resultados.

Las evaluaciones económicas de panitumumab frente a bevacizumab y cetuximab presentadas en el artículo en cuestión<sup>1</sup> implican varios errores metodológicos que no permiten determinar la opción de distribución de recursos más adecuada para los tomadores de decisión. Así mismo, el ACE contra bevacizumab se caracteriza por una falta de transparencia en la obtención de datos, en lugar de basarse en la evidencia científica disponible.

Respecto al análisis contra cetuximab, se hace énfasis en la diferencia de poblaciones del artículo en estudio (primera línea RAS-WT) y del análisis clínico en que se justifica el estudio (tercera línea KRAS-WT). Por lo tanto, el ejercicio de minimización de costos, además de presentar dudas metodológicas serias, no permite apoyar la toma de decisión de distribución de recursos para pacientes con CCRm en primera línea.

Para diseñar un análisis serio que apoye la toma de decisión en la distribución de recursos, se recomienda un nuevo modelo que se apegue a la metodología del CSG, ya que es el contexto en el que se está citando el estudio, y que se incremente la transparencia de las fuentes de información. Así mismo, se recomienda replantear la metodología para presentar resultados conservadores respecto al tratamiento de interés y promover la validez y objetividad del estudio.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Eleanor Saunders declara haber recibido financiamiento por parte de Merck S.A. de C.V. para la elaboración de este artículo.

## REFERENCES

1. Vargas Valencia JJ, Alva Esqueda ME. Análisis de costo-efectividad de panitumumab + FOLFOX en CCRm RAS-WT. *Gaceta Mex Oncol.* 2015; 14:251-8.
2. Consejo de Salubridad General. Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica para la Actualización del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud en México. Consejo de Salubridad General, México, 2015. Available at: [www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/2015/GCEEE\\_2015.pdf](http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/2015/GCEEE_2015.pdf).
3. Consejo de Salubridad General. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos Edición 2015. Consejo de Salubridad General, México, 2015.
4. Ramsey SD, Willke RJ, Glick H, et al. Cost-Effectiveness Analysis alongside clinical trials II - An ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value Health* 2015;18:161-72.
5. NICE. Assessing Cost Effectiveness. 2012. Available at: <https://www.nice.org.uk/article/pmg6/chapter/7-assessing-cost-effectiveness#modelling-approaches>. (Accessed 14 June 2016).
6. INEGI 2015. Available at: <http://cuentame.inegi.org.mx/poblacion/habitantes.aspx?tema=P>. (Accessed 8 May 2016).
7. INEGI. Producto Interno Bruto, 2016. Available at: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/cn/pibt/default.aspx>. (Accessed 14 June 2016).
8. Glick. Cost-Effectiveness Analysis 2012. Available at: <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/1b.introcea.fda12.pdf>. (Accessed: 14 June 2016).
9. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: A randomized, multicenter phase II Study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS Exon 2 metastatic colorectal. *J Clin Oncol.* 2014;32: 2240-56.
10. Graham C, Hechmati G, Hjelmgren J, et al. Cost-effectiveness analysis of panitumumab plus mFOLFOX6 compared with bevacizumab plus mFOLFOX6 for first-line treatment of patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2014;50:2791-801.
11. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014;15:569-79.
12. Fuchs Tarlovsky V, Gutiérrez Salmeán G. Situación nutricional en pacientes oncológicos internados en un hospital público. *Rev Cubana Med.* 2008;47.
13. Consejo de Salubridad General, 2012. Misión. Available at: <http://www.csg.gob.mx/contenidos/mision.html>. (Accessed 27 May 2016).



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

www.gamo-smeo.com



## CASO CLÍNICO

# Tumor desmoplásico paratesticular: reporte de un caso y revisión de la literatura

Jorge Martínez-Cedillo<sup>1,\*</sup>, Rossio Medina-Barrionuevo<sup>2</sup> and Gregorio Chanona Vilchis<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Oncología Médica; <sup>2</sup>Médico residente de Oncología Médica; <sup>3</sup>Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

Recibido el 10 de junio de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017  
Disponible en Internet el 10 de julio de 2017

### PALABRAS CLAVE

Tumor desmoplásico paratesticular;  
Tratamiento multimodal

**Resumen** El tumor desmoplásico de células pequeñas azules y redondas es un tumor raro del tejido mesenquimal. Se presenta en adolescentes y adultos jóvenes con una mediana de edad de 22 años. Característicamente afecta al área intraabdominal, aunque en años recientes se han descrito otras localizaciones, entre ellas la paratesticular. Generalmente tiene un curso clínico agresivo con múltiples recurrencias, invasión a las estructuras adyacentes y metástasis a distancia. **Presentación del caso:** Se reporta el caso de un hombre de 23 años con cuadro de dolor y aumento del volumen testicular sometido a una orquiectomía radical derecha con reporte patológico de tumor desmoplásico de células pequeñas azules y redondas. Recibió un tratamiento con quimioterapia intravenosa, con el esquema vincristina, adriamicina, ciclofosfamida/fosfamida and etopósida por 17 cursos, con posterior recurrencia a nivel inguinal y retroperitoneal, por lo que se realizó cirugía más radioterapia (RT) postoperatoria. Al término de la RT, progresó a nivel sistémico pulmonar y hepático, y falleció por falla orgánica múltiple. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [jorge\\_martinezcedillo@yahoo.com.mx](mailto:jorge_martinezcedillo@yahoo.com.mx) (J. Martínez-Cedillo)

## INTRODUCCIÓN

El tumor desmoplásico de células pequeñas azules y redondas es un tumor raro del tejido mesenquimal y altamente agresivo. Se presenta en adolescentes y adultos jóvenes con una mediana de edad de 22 años<sup>1</sup>. Típicamente se desarrolla en la cavidad abdominal (95%), mientras que sólo el 5% tienen lugar en otras localizaciones, entre ellas la paratesticular<sup>2</sup>. Es una neoplasia altamente agresiva, con un curso clínico que se caracteriza por recurrencias múltiples, invasión a las estructuras adyacentes y metástasis a distancia, principalmente a los ganglios linfáticos y el pulmón<sup>1</sup>.

Presentamos el caso de un paciente con tumor desmoplásico paratesticular tratado con terapia multimodal y curso agresivo de la enfermedad.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente del sexo masculino de 23 años de edad, con antecedente de tabaquismo desde los 16 años, a razón de tres cigarrillos por día, y alcoholismo social. Presenta un cuadro clínico de un mes de evolución con crecimiento testicular derecho asociado a dolor. Se realiza un ultrasonido testicular, el cual reporta lo siguiente: tumor de aspecto sólido en el hemiescroto derecho no dependiente del testículo (paratesticular). Los paraclínicos son: hemoglobina: 17.6; GB: 6,300; plaquetas: 301,000; DHL: 312 UI/l; AFP: 1.6 ng/ml; GCH: 0 mUI/ml.

El paciente es sometido a una orquiectomía radical derecha y una exploración inguinal con hallazgos de una tumoración paratesticular de 7 × 5 cm aproximadamente, de consistencia pétreo y bordes irregulares, que involucra el cordón y sus elementos, además del polo superior del testículo derecho. El reporte histopatológico corresponde a un tumor desmoplásico de células pequeñas azules y redondas del cordón espermático, con bordes quirúrgicos negativos. La inmunohistoquímica indica lo siguiente: vimentina positiva, WT-1 positiva; ENE, desmina, CD56 y Bcl-2 positivos; ALK-1, cromogranina, mieloperoxidasa y S100 negativos (Figs. 1 y 2).

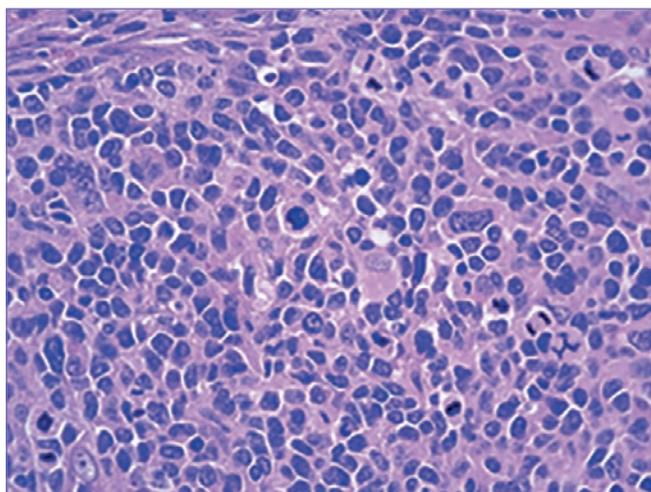


Figura 1. Microscopia de luz.

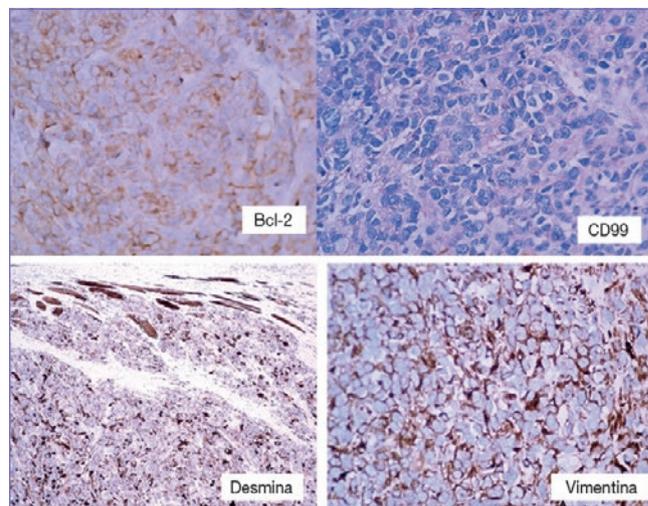


Figura 2. Estudio de inmunohistoquímica.

Se realizan estudios de extensión con tomografía de tórax, abdomen y pelvis, sin enfermedad a distancia.

Se inicia un tratamiento adyuvante con quimioterapia intravenosa siguiendo el esquema VAC/IE transpolado del sarcoma de Ewing, con vincristina 2 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima: 2 mg), doxorubicina 75 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida 1,200 mg/m<sup>2</sup>, actinomicina D 1,25 mg/m<sup>2</sup> (cuando se alcanza la dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> de adriamicina) e ifosfamida 1,800 mg/m<sup>2</sup> más etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas por un total de 17 cursos (49 semanas).

Los estudios de extensión tras el tratamiento son negativos. A los tres meses de seguimiento presenta recurrencia en el retroperitoneo y la ingle derecha (Figs. 3 A y B).

Se realiza la resección del tumor inguinal derecho + injerto de vena iliaca derecha con hallazgos de un tumor de 15 × 8 × 6 cm que infiltra el tejido superficial con la fascia y se extiende hacia el espacio de Retzius, con infiltración de la arteria y la vena iliaca externa derechas. Se trata de un tumor retroperitoneal irreseccable. El reporte patológico muestra un tumor desmoplásico de células pequeñas azules y redondas.

Posteriormente, el paciente recibe RT 50 Gy en 25 sesiones en la región inguinal y el retroperitoneo. Al término de la RT, aparece un nódulo subcutáneo en el mesogastrio. La tomografía computarizada de control muestra múltiples metástasis pulmonares y hepáticas (Figs. 4 A y B). El paciente evoluciona a falla orgánica múltiple y fallece.

## REVISIÓN DE LA LITERATURA

Los tumores paratesticulares representan apenas un 2% de las masas intraescrotales, a diferencia de los tumores testiculares, que representan el 98% de los casos. La gran mayoría de los tumores paratesticulares (70%) son de etiología benigna, y entre ellos predominan el lipoma (66%), el tumor adenomatoide, el leiomioma y el fibroma, pero el 30% tienen una etiología maligna, de los cuales alrededor del 90% corresponden a sarcomas (el más frecuente es el leiomioma [32%], seguido del rhabdomyosarcoma [24%] y el liposarcoma [20%]<sup>3,4</sup>).

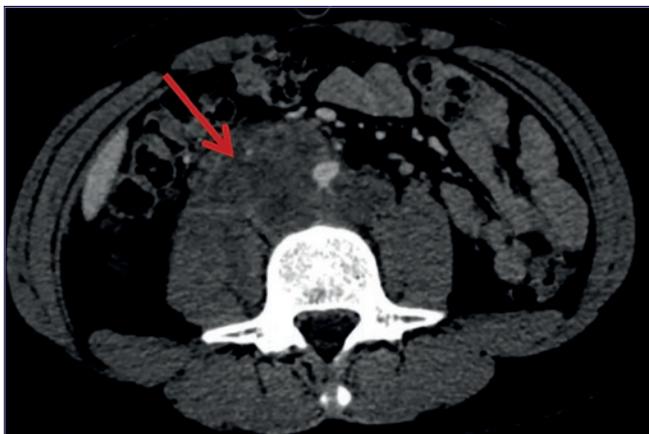


Figura 3. A: la flecha muestra un conglomerado ganglionar en el retroperitoneo.

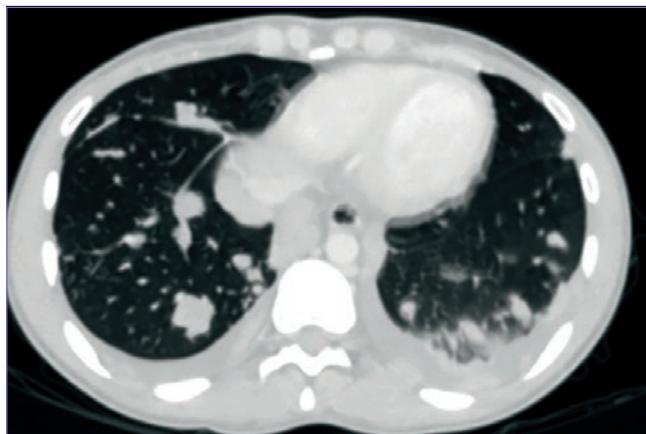


Figura 4. A: metástasis pulmonares.



Figura 3. B: la flecha muestra un conglomerado ganglionar en la ingle derecha.



Figura 4. B: metástasis hepáticas.

Los tumores paratesticulares se caracterizan por tener un crecimiento lento e indoloro. Son más frecuentes en varones adultos entre la segunda y la quinta décadas de la vida. Pueden afectar a la túnica testicular, el cordón espermático y el epidídimo; esta último es la localización de mayor presentación<sup>5</sup>.

El tumor desmoplásico de células pequeñas azules y redondas es un tumor del tejido mesenquimal raro y altamente agresivo. Fue descrito por primera vez en 1989 por Gerald y Rosai. Se presenta en adolescentes y adultos jóvenes con una mediana de edad de 22 años. La relación hombre:mujer es de 4:1<sup>6,7</sup>.

Típicamente se desarrolla en la cavidad abdominal (95%), mientras que sólo un 5% tienen lugar en otras ubicaciones: paratesticular, páncreas, retroorbitario, cavidad craneal, pulmón, cabeza y cuello y glándulas salivales<sup>8</sup>.

El tumor desmoplásico se considera un miembro de la familia de tumores de células pequeñas azules y redondas de la infancia, junto con el tumor neuroectodérmico primitivo, el rhabdomyosarcoma alveolar y embrional, el sarcoma sinovial pobremente diferenciado y los tumores rabdoideos. Por lo tanto, no existe un sistema de clasificación apropiado para el mismo<sup>2</sup>.

Típicamente se caracteriza por la asociación con la translocación  $t(11:22)(p13;q12)$ , que implica los genes *WT1* y *EWSR1*<sup>4,6</sup>.

La mayor parte son asintomáticos hasta el momento del diagnóstico. En los casos avanzados se presentan con ascitis, dolor, vómitos y pérdida de peso.

Son tumores altamente agresivos, con una mediana de supervivencia sin tratamiento de menos de 12 meses. Tienen un curso clínico que se caracteriza por recurrencias múltiples, invasión a las estructuras adyacentes y metástasis a distancia, principalmente a los ganglios linfáticos y el pulmón<sup>1</sup>.

El diagnóstico diferencial de esta entidad se realiza principalmente con el sarcoma de Ewing/PNET, el cual puede presentar positividad a las queratinas en cortes por congelación, pero en los cortes en parafina la característica del sarcoma de Ewing/PNET es la positividad a CD99 y vimentina y la negatividad a las citoqueratinas y los marcadores musculares. La translocación recíproca cromosómica en el sarcoma de Ewing/PNET,  $t(11:22)(q24;q12)$ , involucra al brazo largo del cromosoma 11, a diferencia de la translocación observada en el tumor desmoplásico, que involucra al brazo corto del cromosoma 11<sup>1</sup>.

En cuanto al tratamiento, la bibliografía menciona que, por la translocación  $t(11:22)$ , estos tumores pueden ser tratados como el sarcoma de Ewing, y se recomienda la terapia multimodal con cirugía, RT y quimioterapia; con este tratamiento se alcanza una mediana de supervivencia de 17-25 meses, con menos del 20% de supervivencia a cinco años<sup>9,10</sup>.

En una revisión extensa de la literatura, se han reportado pocos casos de tumor de células redondas azules y pequeñas de localización paratesticular. La mayor serie reporta sólo 13 casos, dos de ellos con metástasis pulmonar al diagnóstico y cuatro con metástasis linfática a retroperitoneo, cadena inguinal y cervical, con una mediana de supervivencia de 16 meses con el tratamiento multimodal<sup>6,11-13</sup>.

En un estudio retrospectivo de pacientes tratados en el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* de julio de 1972 a julio de 2003, 66 pacientes con tumor localizado en el abdomen o la pelvis (96%) y otras localizaciones (2% en el testículo, 2% en la cavidad torácica), con un 50% de metástasis ganglionar regional y un 41% de metástasis a distancia, fueron tratados con terapia multimodal: siete cursos de VAC-IE y posteriormente cirugía y RT de consolidación a dosis de 30 Gy. Se realizó quimioterapia mieloablativa con carboplatino seguido de trasplante autólogo en 16 pacientes que no respondieron a la terapia mencionada<sup>5</sup>. Los resultados de este análisis retrospectivo muestran que con la terapia multimodal se alcanza una supervivencia global del 44% a los tres años<sup>5</sup>.

El presente es un caso digno de mención por la extrema rareza de la presentación y evolución tórpida, que llegó al fallecimiento incluso tras una terapia agresiva multimodal.

## CONCLUSIÓN

El tumor desmoplásico es un tumor extremadamente raro con un curso altamente agresivo. La baja frecuencia de su presentación hace que las guías de tratamiento estén basadas en experiencias de varios grupos, generalmente retrospectivas, con tratamientos individualizados, por lo que los resultados no son comparables y se generan múltiples controversias.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## FINANCIAMIENTO

Los autores no han recibido ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## REFERENCES

1. Brindis M, Villalobos A, de León B, et al. [Desmoplastic Tumor of Small and Round Cells. Multi-Institutional Study. Clinicopathological and Immunohistochemistry of 8 Cases.] *Cancerología*. 2007;2:67-74.
2. Stuart-Buttle CE, Smart CJ, Pritchard S, Martin D, Welch IM. Desmoplastic small round cell tumour: a review of literature and treatment options. *Surg Oncol*. 2008;17:107-12
3. García-González J, Villanueva C, Fernández-Aceñero MJ, Paniagua P. Paratesticular desmoplastic small round cell tumor: case report. *Urol Oncol*. 2005;23:132-4.
4. Dufresne A, Cassier P, Couraud L, et al. Desmoplastic small round cell tumor: current management and recent findings. *Sarcoma*. 2012;2012:714986.
5. Lal DR, Su WT, Wolden SL, Loh KC, Modak S, La Quaglia MP. Results of multimodal treatment for desmoplastic small round cell tumors. *J Pediatr Surg*. 2005;40:251-5.
6. Gerald W, Haber DA. The EWS-WT1 gene fusion in desmoplastic small round cell tumor. *Semin Cancer Biol*. 2005;15:197-205.
7. Roganovich J, Bisogno G, Cecchetto G, D'Amore ES, Carli M. Paratesticular desmoplastic small round cell tumor, review of the literature. *J Surg Oncol*. 1999;71:269-72.
8. Caballero Mora FJ, Muñoz Calvo MT, García Ros M, et al. [Testicular and paratesticular tumors during childhood and adolescence]. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78:6-13.
9. Melo M, Rodrigues R, Varela J, Lopes T. Desmoplastic tumor of vaginal tunica. Description of a clinical case and review of the literature. *Acta Urológica*. 2005;3:37-41
10. Balamuth NJ, Womer RB. Ewing's sarcoma. *Lancet Oncol*. 2010;11:184-92.
11. Cliteur VP, Szuhai K, Baelde HJ, van Dam J, Gelderblom H, Hogendoorn PC. Paratesticular desmoplastic small round cell tumour: an unusual tumour with an unusual fusion; cytogenetic and molecular genetic analysis combining RT-PCR and COBRA-FISH. *Clin Sarcoma Res*. 2012;2:3.
12. Yue X, Wang JZ, Tian Y, Wang KJ. Paratesticular desmoplastic small round cell tumor with metastasis: a report of two cases. *Kaohsiung J Med Sci*. 2014;30:104-5.
13. He L, Wen S, Hu X, Guo C, Yi C. Primary desmoplastic small round cell tumor of the testis: A case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2013;6:565-7.



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

www.gamo-smeo.com



## CASO CLÍNICO

# Cáncer medular de tiroides metastásico a la cavidad oral: caso clínico

Luis Cruz-Benítez<sup>1,\*</sup>, Angélica Julián-Castrejón<sup>2</sup> y Juan de Dios Pérez-Reyna<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía Oncológica; <sup>2</sup>Servicio de Cirugía Maxilofacial, Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca (HRAEI), SS, Ixtapaluca, México; <sup>3</sup>Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México, México

Recibido el 11 de noviembre de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017  
Disponible en Internet el 10 de julio de 2017

### PALABRAS CLAVE

Cáncer medular;  
Cáncer papilar;  
Tiroidectomía total;  
Disección radical  
de cuello;  
Metástasis

**Resumen** El cáncer medular de tiroides (CMT) corresponde a una neoplasia de las células C, las cuales tienen por función regular el metabolismo del calcio. Tiene una baja frecuencia (alcanza el 5% de todos los cánceres tiroideos) y suele presentarse en forma esporádica (84%) o hereditaria (16%), esta última en el contexto de un carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF) o de una neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2), la cual se asocia a distintas mutaciones del protooncogén *REarranged during Transfection 4 (RET-4)*. Tiene la característica de secretar calcitonina (CT), un marcador útil para el estadiaje, la enfermedad residual y el seguimiento de los pacientes a largo plazo. Es una neoplasia relativamente agresiva, ya que, a pesar de su lenta progresión, en el momento del diagnóstico un 60-80% tienen metástasis linfáticas, lo que dificulta una terapia totalmente curativa, ya que se ha visto que después de la primera cirugía más del 50% de los pacientes mantienen niveles de CT elevados. Los pacientes con la forma hereditaria tienden a ser más jóvenes y a presentar una enfermedad de curso más agresivo, con un cáncer que suele ser multifocal y bilateral. La terapia de primera línea es la cirugía. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [crubeluis@gmail.com](mailto:crubeluis@gmail.com), [crubeluis@yahoo.com.mx](mailto:crubeluis@yahoo.com.mx) (L. Cruz-Benítez)

## INTRODUCCIÓN

Una gran variedad de lesiones, ya sean malignas o benignas, podrían causar nódulos tiroideos; por lo tanto, todo paciente con esta condición deberá ser investigado en relación con sus antecedentes familiares de enfermedad tiroidea benigna o maligna (CMT, NEM 2, tumores papilares tiroideos familiares, poliposis coli, enfermedad de Cowden, síndrome de Gardner y complejo de Carney)<sup>1</sup>. Un nódulo tiroideo se define como la presencia de una o más lesiones focales, ya sean palpables o visibles a través de estudios de imagen, que difieren de la estructura del parénquima tiroideo<sup>1</sup>.

El CMT fue reconocido en el año 1959 por Hazard, et al., quienes describieron una variedad de cáncer tiroideo sólido no folicular, con un estroma rico en sustancia amiloidea y alta incidencia de metástasis ganglionares. En 1967 Williams y Brewer describieron que el CMT se origina en las células parafoliculares (C) de la glándula tiroidea. Un año después, Neher comprobó que este tipo de tumor secreta tirocalcitonina<sup>3,4</sup>.

El CMT corresponde a una neoplasia de las células C, que producen CT, las cuales tienen por función regular el metabolismo del calcio. Tiene una baja frecuencia, pues alcanza el 4-5% de todos los cánceres tiroideos<sup>2,5,6</sup>. Suele presentarse en forma esporádica (84%)<sup>5</sup> o hereditaria (16%), esta última en el contexto de un CMTF o de una NEM 2, la cual se asocia a distintas mutaciones del protooncogén *RET-4*<sup>6</sup>. Algunas veces este cáncer se puede propagar a los ganglios linfáticos, los pulmones o el hígado, incluso antes de que se detecte un nódulo tiroideo. Este tipo de cáncer de tiroides es más difícil de descubrir y tratar<sup>2</sup>.

Tiene la característica de secretar CT, un marcador útil para el estadiaje, la enfermedad residual y el seguimiento de los pacientes a largo plazo. Es una neoplasia relativamente agresiva, ya que, a pesar de su lenta progresión, en el momento del diagnóstico el 60-80% tienen metástasis linfáticas<sup>8-12</sup>, lo que dificulta una terapia totalmente curativa, ya que se ha visto que después de la primera cirugía más del 50% de los pacientes mantienen niveles de CT elevados<sup>2</sup>. Los pacientes con la forma hereditaria tienden a ser más jóvenes y a presentar una enfermedad de curso más agresivo, con un cáncer que suele ser multifocal y bilateral<sup>2</sup>.

Hay dos tipos de CMT:

- El CMT esporádico representa aproximadamente 8 de cada 10 casos de CMT, y no es hereditario. Este cáncer ocurre principalmente en adultos de edad avanzada y afecta únicamente a un lóbulo tiroideo<sup>2</sup>.
- El CMTF es hereditario y el 20-25% pueden surgir en cada generación de una familia. A menudo, estos cánceres se desarrollan durante la niñez o en la adultez temprana y se pueden propagar temprano. Los pacientes usualmente tienen cáncer en varias áreas de ambos lóbulos. El CMTF a menudo se asocia con un riesgo aumentado de sufrir otros tipos de tumores<sup>2</sup>. El CMTF puede estar asociado a hipercalcemia y tumores adrenales (feocromocitomas)<sup>13</sup>.

El CMTF forma parte de la NEM 2, cuya clasificación es la siguiente<sup>14,15</sup>:

- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (síndrome de Sipple): CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario.
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2B: CMT, feocromocitoma, ganglioneuromatosis intestinal y en las mucosas, y hábito marfanoide<sup>14,15</sup>.

- Carcinoma medular de tiroides familiar: familias con más de 10 portadores de la mutación o bien familias con múltiples portadores o miembros afectados mayores de 50 años, después de practicar una historia clínica detallada para descartar otros tumores endocrinos. También, según la clasificación de Eng, et al.<sup>16</sup>, son familias con cuatro o más miembros afectados.
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2A con liquen amiloideo.
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2A o CMTF con enfermedad de Hirschsprung<sup>4,15,16</sup>.

## CUADRO CLÍNICO

Suele presentarse como un nódulo tiroideo palpable. Puede acompañarse de síntomas sistémicos como diarreas y *flash*, más frecuentes en pacientes con grandes tumores. Las metástasis en los ganglios paratraqueales y cervicales laterales se presentan en forma precoz, en el 20-30% de tumores < 1 cm, en el 50% de tumores de entre 1 y 4 cm y hasta en el 90% de tumores > 4 cm o T4. Los tumores con rápido crecimiento pueden manifestarse con síntomas por invasión local (disfonía, disfagia y disnea) en un 15%<sup>3</sup>.

El 5-10% de los casos se presentan con metástasis a distancia al pulmón, el hígado, el hueso y, en forma menos frecuente, la piel y el sistema nervioso central. Las metástasis a distancia son la principal causa de muerte y en la mitad de los casos ya están presentes al diagnóstico. Las metástasis pulmonares son macro o micronodulares y, en general, son difusas y bilaterales. Las óseas son lesiones osteolíticas u osteoblásticas, con incremento de la captación en el centellograma. Las de hígado presentan una imagen hiperecogénica en la ecografía, y si son pequeñas, pueden confundirse con hemangiomas hepáticos<sup>3</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Hay que realizar pruebas genéticas a todas las personas diagnosticadas con CMT. La prueba genética se considera el estándar de cuidado, no una prueba de investigación. Si se ha determinado que el paciente padece CMT, se debe estudiar a los miembros de su familia inmediata para determinar si existen factores genéticos que puedan predecir el desarrollo del CMT. Las pruebas se enfocan en el protooncogén *RET*. En los individuos que presentan estas alteraciones genéticas, incluyendo niños e infantes, la extirpación quirúrgica de la glándula tiroidea antes de que el cáncer tenga la oportunidad de desarrollarse tiene una alta probabilidad de ser una cura preventiva. Casi el 100% de los pacientes que presentan la mutación (una secuencia anormal en el protooncogén *RET*) desarrollarán eventualmente CMT. Esta mutación específica sirve para determinar si hay que extirpar o no la glándula tiroidea<sup>13</sup>.

El protooncogén *RET* se encuentra en el cromosoma 10q11.2, formado por 21 exones. Codifica para un receptor de membrana con actividad de tirosin-cinasa. Se expresa en células derivadas de la cresta neural: células C, paratiroides, células cromafines de la médula adrenal, plexo autonómico entérico y tracto urogenital<sup>3</sup>.

Los CMT normalmente producen CT y antígeno carcinoembrionario (ACE), que se pueden medir con pruebas de

sangre<sup>12</sup>. La CT es un péptido de 32 aminoácidos, codificado en el cromosoma 11. Es el principal marcador tumoral en el CMT con alta sensibilidad y especificidad. Se usa en el screening inicial y para el seguimiento postoperatorio<sup>3</sup>.

También aumenta en los neonatos, durante el embarazo y la lactancia, en la insuficiencia renal, en la tiroiditis, en los tumores foliculares, en la hiperplasia de células C y en los tumores endocrinos del páncreas y el tracto respiratorio<sup>3</sup>. El ACE, que es útil para el seguimiento, tiene una menor sensibilidad y especificidad que la CT<sup>3</sup>.

El CMT no tiene la capacidad de absorber yodo. Debido a esto, no se debe utilizar yodo radioactivo en el tratamiento del CMT<sup>13</sup>. Varios estudios han demostrado que el CMT presenta compromiso locorregional en un alto porcentaje al diagnóstico<sup>8,10</sup>, lo que constituye uno de los principales problemas que enfrentan estos pacientes, permitiendo el desarrollo de enfermedad persistente y/o recidiva<sup>2</sup>.

## TRATAMIENTO

La terapia de primera línea es la cirugía.

### Tratamiento primario

Consiste en una tiroidectomía total y la resección de todo el tejido neoplásico presente en el cuello. Se dan los siguientes casos<sup>3</sup>:

- Pacientes sin evidencia clínica/imágenes de metástasis ganglionares: resección profiláctica del compartimento central (nivel VI)<sup>3</sup>.
- Sospecha de metástasis limitadas al compartimento central: resección de nivel VI (algunos avalan la disección lateral profiláctica<sup>3</sup>).
- Compromiso central y lateral por imágenes prequirúrgicas: resección del compartimento central y lateral (niveles IIA, III, IV y V)<sup>3</sup>.
- Ante metástasis a distancia o enfermedad localmente avanzada, se puede realizar una cirugía menos agresiva para preservar la deglución, el habla y la función paratiroidea<sup>3</sup>.

### Tratamiento del cáncer medular tiroideo hereditario

- En presencia de feocromocitoma: primero, cirugía adrenal. Hay que identificar las cuatro paratiroides durante la cirugía (tinción con azul de metileno): si tienen un aspecto normal, pueden dejarse o implantarse en un músculo<sup>3</sup>.
- En presencia de hiperparatiroidismo:
  - Si hay evidencia de adenoma, se reseca y se trasplantan las restantes.
  - Si se observa hiperplasia difusa se realiza la resección de 3½ glándulas y el autotransplante del remanente al antebrazo no dominante<sup>3</sup>.

Su pronóstico a largo plazo no es tan positivo como el de los cánceres tiroideos bien diferenciados. Sin embargo, en años recientes, se han llevado a cabo ensayos clínicos que han probado nuevos fármacos promisorios para el tratamiento del CMT progresivo. Uno de estos fármacos es el

vandetanib (Caprelsa), el cual ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. para pacientes seleccionados con CMT<sup>12</sup>.

## METÁSTASIS DE CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES EN LA CAVIDAD ORAL

El cáncer bucal representa aproximadamente el 8% de todos los tumores malignos, y el 99% de éstos corresponden a carcinomas; los más comunes son los de lengua (27%), encía (17%), glándulas salivales (16%) y piso de la boca (13%); el 27 restante corresponden a otros sitios. El sexo masculino es el más afectado, con una relación 2:1. Se presentan casi siempre en pacientes mayores de 40 años. Las metástasis que afectan a la cavidad bucal representan el 1% de las lesiones tumorales malignas; y en el 30% de casos son la primera manifestación de un tumor maligno que se ha mantenido oculto y asintomático. Clínicamente aparentan ser lesiones benignas o reactivas de la cavidad bucal<sup>16-19</sup>. El componente óseo es el que más se afecta en relación con las partes blandas, sobre todo el maxilar inferior a nivel de premolares y molares, probablemente por un ser un área muy vascularizada y por contener tejido hematopoyético con mayor actividad<sup>20-21</sup>.

Es importante mencionar que cerca de la mitad de los cánceres medulares tienen metástasis ganglionares al diagnóstico y que el 17.5% tienen también metástasis distantes<sup>22</sup>. Las metástasis a la cavidad bucal deben tratarse localmente para evitar una lesión ulcerada y dolorosa, facilitar la masticación y evitar una deformación local. El tratamiento será individual en cada caso en particular, teniendo presente que si se retiran estas lesiones únicamente con tratamiento quirúrgico, la posibilidad de recidiva es alta.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 48 años de edad, ocupada en labores de intendencia. Niega enfermedades crónico-degenerativas, alérgicas, traumáticas, quirúrgicas. Es valorada en el



Figura 1. Se observa en la cavidad oral un tumor maxilar superior derecho, de aspecto pediculado, de 3 × 4 cm de diámetro.



Figura 2. Tomografía computarizada de cuello, corte axial: nódulo heterogéneo dependiente del lóbulo izquierdo, que mide 8.6 × 6.1 × 6.1 cm en sus ejes mayores.



Figura 3. Tomografía computarizada de cuello, corte coronal: tumor que refuerza en la periferia y condiciona el desplazamiento de la vía aérea hacia la derecha.

Servicio de Oncología y Cirugía Maxilofacial, a donde acude por presentar un aumento de volumen en la región bucal, sangrante, de tres meses de evolución, que le ocasiona molestias y sangrado durante la masticación, así como un aumento de volumen en el cuello de predominio izquierdo, de un año de evolución, con crecimiento progresivo, disnea y dolor ocasional, disfagia a sólidos y adinamia. Durante la exploración física se detecta en la región de la cavidad oral una lesión friable, sangrante a la palpación y de apariencia granulomatosa, de 6 × 5 cm de diámetro aproximadamente en la región del triángulo retromolar que involucra la movilidad del primer y segundo molares superiores derechos (Fig. 1), ulcerada y friable; en el cuello presenta múltiples adenopatías, de 1.5 cm, niveles II A y IIIA, en el cuello del lado izquierdo; un tumor de cuello bilateral, de predominio izquierdo, de 15 × 4 cm de diámetro, de consistencia dura, poco móvil del lado izquierdo, y un tumor del lado derecho, de 6 × 4 cm de diámetro, de consistencia dura, poco móvil. El día 28 de agosto de 2015 se realiza una biopsia del tumor maxilar superior derecho, que reporta que se trata de un cáncer epidermoide en la región maxilar.

Se procede a iniciar el protocolo de preparación quirúrgica para la resección del tumor de la cavidad oral, así como una tumorectomía de cuello. Se solicita una telerradiografía de tórax, pero no se observan lesiones de aspecto metastásico. También se realiza una angiotomografía computarizada del macizo facial y el cuello, donde se reporta una lesión hipodensa en fase simple, a nivel del maxilar superior, en el lado derecho, que condiciona erosión ósea y de la base de las apófisis pterigoides; mide 4 × 3.7 × 3.2 cm aproximadamente en sus ejes mayores y presenta reforzamiento tras la administración del medio de contraste intravenoso, aumento en las dimensiones de la glándula tiroides por un nódulo heterogéneo dependiente del lóbulo izquierdo, que refuerza

en la periferia, mide 8.6 × 6.1 × 6.1 cm en sus ejes mayores y condiciona un desplazamiento de la vía aérea hacia la derecha (Figs. 2 y 3). Perfil tiroideo: TSH: 2.71 mUI /l, T3 total (triyodotironina): 1.59 ng/ml, T3 libre: 3.38 pg/ml, T4 total (tiroxina): 6.56 µg/dl, T4 libre: 0.78 ng/dl, hormona paratiroidea: 25.2 pg/ml.

La paciente se somete a una biopsia excisional con el diente involucrado de la región maxilar derecha (Fig. 4) y una hemitiroidectomía izquierda con los siguientes hallazgos: tumor tiroideo izquierdo, muy vascularizado, con infiltración a los tejidos adyacentes, de 10 × 6 × 5 cm de diámetro (Fig. 5) y de consistencia blanda, y tiroides derecha normal. Se reseca la hemitiroides izquierda y se envía a estudio transoperatorio con reporte de tumor folicular versus adenoma tiroideo. Se resecan la hemitiroides derecha y la glándula paratiroides inferior izquierda. Se respetan los nervios laríngeos recurrentes (Fig. 6). Se da por terminado el acto quirúrgico, sin incidentes ni complicaciones, con un sangrado de 300 ml. La paciente cursa con una adecuada evolución clínica postoperatoria, con una ligera disfonía, tolerancia a la vía oral y drenaje del cuello con gasto serohemático escaso, por lo que se decide el egreso a su domicilio.

Posteriormente se emite el diagnóstico anatomopatológico definitivo con el siguiente reporte: lóbulo tiroideo izquierdo con CMT, de 6.7 × 5.2 × 4.9 cm de tamaño, con bordes quirúrgicos negativos para células neoplásicas y datos de invasión vascular y perineural, sin extensión extratiroidea; lóbulo tiroideo derecho sin datos de carcinoma medular, con datos de microcarcinoma papilar, clásico, de 0.5 cm, con bordes quirúrgicos negativos, sin invasión vascular, perineural o extratiroidea. La biopsia de la lesión maxilar derecha reporta un carcinoma medular metastásico.

Ante este diagnóstico, se procede a realizar la disección radical de cuello bilateral modificada tipo III. Se observan



Figura 4. En esta imagen se observa la cavidad oral posterior a la biopsia excisional de la lesión.



Figura 5. Tumor tiroideo izquierdo, muy vascularizado, con infiltración a tejidos adyacentes, de 10 × 6 × 5 cm de diámetro.

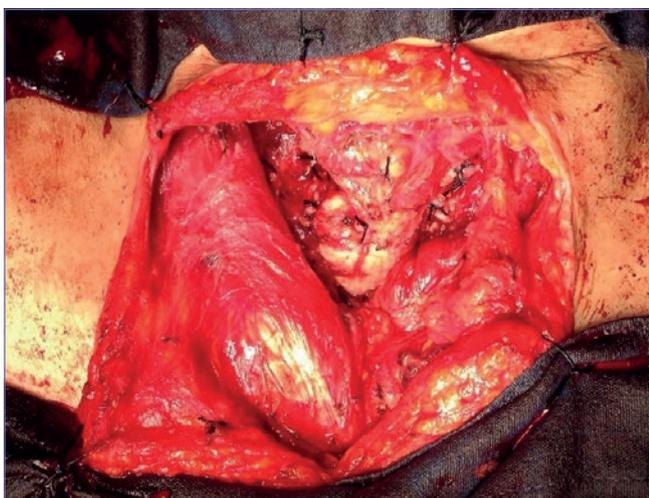


Figura 6. Lecho tiroideo donde se observa la completa resección de la glándula tiroidea al researse también la hemitiroidea derecha y la glándula paratiroides inferior izquierda, respetando los nervios laríngeos recurrentes.

como hallazgos adenopatías bilaterales de 1 cm en ambos lados del cuello de nivel III. El reporte de histopatología refiere: disección ganglionar de cuello del lado derecho con 15 ganglios linfáticos sin evidencia de malignidad; disección ganglionar de cuello del lado izquierdo con nueve ganglios linfáticos, libres de malignidad, inactivos. Se identifica una glándula paratiroides con hiperplasia, libre de malignidad. Con estos resultados se estadifica como un CMT izquierdo, estadio clínico IV por T3 N0 M1 y cáncer micropapilar de tiroides derecha, EC I por T1a N0 M0.

La paciente es valorada por radiooncología y se decide administrar radioterapia adyuvante conformal al cuello con el área del lecho quirúrgico y la cavidad oral, así como cadenas yugulares a dosis de 68 Gy al primario en 34 fracciones, terminando sin alteraciones.

Actualmente la paciente se encuentra en tratamiento con levotiroxina 100 µg/día, con una leve disfonía, y tolera la vía oral; en la exploración física no se observan datos de recurrencia clínica tumoral, ni radiológica, a los tres meses del término del tratamiento.

## DISCUSIÓN

El CMT es un cáncer de baja frecuencia y curso agresivo localmente, con un pronóstico intermedio entre los cánceres diferenciados y el anaplásico. Sin embargo, se ha visto que estos pacientes logran tasas de supervivencia elevadas a largo plazo, de entre el 50 y el 85%, a 15 años de seguimiento. Así, podemos vislumbrar que es un gran desafío tratar adecuadamente a los pacientes con CMT hereditario, principalmente dentro del contexto de una NEM.

Como pautas de tratamiento existen las siguientes modalidades: la cirugía se considera el único tratamiento curativo. Cuando se tienen pacientes con enfermedad residual o recurrente o con metástasis a distancia, la radioterapia externa puede indicarse en casos seleccionados (adyuvante o paliativa). La quimioterapia sistémica tiene una eficacia muy limitada, con respuesta parcial sólo en el 10-20% de los casos (dacarbazina, 5-fluorouracilo y doxorubicina). La presencia de mutaciones activadoras del gen *RET* hace que los futuros tratamientos dirigidos a su inhibición sean una alternativa, y, por ende, una posibilidad de mejorar la supervivencia libre de progresión de estos pacientes<sup>13</sup>.

La duplicación en el tiempo (*doubling time* [DT]) de la CT y el ACE se correlaciona significativamente con la progresión de la enfermedad y es un factor predictivo importante de supervivencia. En aquellos pacientes con CT detectable basal y sin evidencia de enfermedad, se determinan la CT y el ACE basales y cada seis meses para estimar la DT. Derivado de ello, se desglosa lo siguiente<sup>13</sup>:

- Cuando la DT de la CT es < 6 meses, la tasa de supervivencia a 5 y 10 años es del 25 y el 8%, respectivamente<sup>13</sup>.
- Si la DT de la CT es de entre 6 y 24 meses, la supervivencia a 5 y 10 años es del 92 y el 37%, en ese orden<sup>13</sup>.
- En pacientes con una DT de la CT > 2 años, la supervivencia a 5 años es del 100%<sup>13</sup>.

Con respecto al pronóstico, el 90% de los pacientes con CMT hereditario con detección precoz por *screening* permanecen libres de enfermedad. Según la clasificación de TNM, la tasa de supervivencia a 10 años para los estadios I, II,

III y IV es del 100, el 93, el 71 y el 21%, respectivamente. En cambio, se estima que la supervivencia con metástasis a distancia es del 51% a 1 año, del 26% a los 5 años y del 10% a los 10 años. Los factores de mal pronóstico incluyen el estadio de la enfermedad y la edad avanzada en el momento del diagnóstico. En modelos de análisis multivariado sólo son indicadores significativos e independientes de supervivencia el estadio y la edad del paciente en el momento del tratamiento inicial<sup>13</sup>.

## CONCLUSIÓN

Se concluye que el CMT metastásico responde mal a la radioterapia y la quimioterapia, por lo que es imprescindible la realización de un adecuado *screening* en personas en riesgo y la posibilidad de una cirugía temprana. Al respecto se podría proponer la medición de CT plasmática a todos los pacientes con enfermedad nodular de tiroides. Es importante realizar en todos los casos de CMT el estudio genético y descartar enfermedades asociadas. El único tratamiento curativo en el CMT es la cirugía en forma precoz y completa, para lo que se requiere un diagnóstico temprano; además, es una opción la implementación de un enfoque quirúrgico agresivo, ya que el CMT se asocia a una alta tasa de enfermedad persistente y recidiva. No debemos olvidar que existen nuevos fármacos en investigación basados en la oncología molecular como potencial tratamiento para pacientes con CMT en estadios avanzados.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## FINANCIAMIENTO

Los autores no han recibido ningún tipo de financiamiento para la elaboración de este artículo.

## REFERENCES

1. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento del Nódulo Tiroideo. Evidencias y recomendaciones. Consejo de Salubridad General. CENETEC. México, Secretaría de Salud. 2009.

2. Lanzarini SE, Marambio GA, Rodríguez MF, et al. Carcinoma Medular de Tiroides: Experiencia de 20 años. Rev. Chilena de Cirugía. 2010;62:15-21.
3. Longobardi V. Guía de Práctica Clínica. Carcinoma Medular de Tiroides. Año 2011. Pp 1-12.
4. Forga Llenas L. Genética del carcinoma medular de tiroides. Endocrinol Nutr. 2007;54:371-81.
5. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base Report on 53,856 cases of Thyroid Carcinoma Treated in the U.S. 1985-1995. Cancer. 1998;83:2638-48.
6. Wells SA, Franz C. Medullary carcinoma of the thyroid gland. World J Surg. 2000;24:952-6.
7. Bugalho MJ, Domingues R, Rosa Santos J, Catarino AL, Sobrinho L. Mutation analysis of the RET protooncogene and early thyroidectomy: results of a Portuguese cancer centre. Surgery. 2007;141:90-5.
8. Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. Cancer. 1996;77:1556-65.
9. Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma. Recommendations for extent of node dissection. Ann Surg. 1999;229:880-8.
10. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:2070-5.
11. Fleming JB, Lee JE, Bouvet M, et al. Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma. Ann Surg. 1999;230:697-707.
12. Moley JF, DeBenedetti MK, Dilley WG, Tisell LE, Wells SA. Surgical management of patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. J Intern Med. 1998;243:521-6.
13. Guía Básica del Cáncer Tiroideo. ThyCa: Thyroid Cancer Survivor's Association Inc. 2013. Pp 8,9. Available at: [www.thyca.org](http://www.thyca.org)
14. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:5658-71.
15. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET Mutation Consortium Analysis.
16. Yu LS, Chen L. Mandible metastasis as the initial manifestation of breast carcinoma -report of a case. Chin Dent J. 1991;1098-103.
17. JAMA. 1996; 276:1575-9. Shamin A, Bhargava Khan N, Ahmad Z, Afrez N. Metastatic mandibular adenocarcinoma. J IACM. 2007;8:196-8.
18. Alvarez AC, Iglesias RB, Pazo IS, Delgado SG. Colon adenocarcinoma with metastasis to the gingiva. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006;11:E85-7.
19. Sanchez JJ, Acebal BF, Arevalo ARE, Molina MM. Metastatic tumours in upper maxillary bone of esophageal Adenocarcinoma. A case report. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005;10:252-7.
20. Anthony WT, Agargwal N, Joseph PG. Oral cavity metastasis of renal cell carcinoma: A case report. J Med Case Reports. 2008;2:313.
21. Halachmi S, Madeb R, Madjar S, Wald M, River Y, Nativ O. Numb chin syndrome as the presenting symptom of metastatic prostate carcinoma. Urology. 2000;55:286.
22. Medrano OZME, Rodriguez-Cuevas SA, Labastida AS, Gomez AF. Cáncer medular de tiroides. Oncología (Rev Mex Oncol) 1992;7:20-3



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

www.gamo-smeo.com



## CASO CLÍNICO

# Tratamiento con radio-223 en un paciente con cáncer de próstata resistente a la castración: presentación del caso clínico

Christian Patricio Camacho-Limas\*, Alberto Villalobos-Prieto y Raquel Gerson-Cwilich

*Servicio Oncológica Médica, American-British Cowdray Medical Center, Ciudad de México, México*

Recibido el 30 de junio de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 10 de julio de 2017

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata  
resistente a la  
castración;  
Radio 223

**Resumen** **Introducción:** El cáncer de próstata es la segunda causa de muerte por cáncer. El tratamiento para la enfermedad metastásica con actividad ósea es multimodal e incluye radioterapia externa, radiofármacos con afinidad ósea. La decisión terapéutica se basa en la presencia o ausencia de síntomas, el comportamiento del antígeno prostático específico (APE) y la distribución de la enfermedad metastásica (presencia o ausencia de metástasis viscerales o sólo enfermedad ósea), donde el papel de la quimioterapia está bien definido. El dicloruro de radio-223 (223Ra) es un radiofármaco calcio-mimético con actividad en las lesiones osteoblásticas que ha demostrado un aumento en el tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático, una disminución en la fosfatasa alcalina y mayor calidad de vida, con adecuada tolerancia. **Presentación del caso:** Masculino de 83 años diagnosticado en 2011 con adenocarcinoma de próstata con metástasis óseas (MO), tratado con bloqueo hormonal por dos años, con progresión de la enfermedad a nivel óseo en 2013, hormonorrefractario, tratado con abiraterona durante 2014 y con un aumento del APE con dolor óseo por progresión ósea sin enfermedad visceral. En enero de 2015 se indica 223Ra cada 28 días por cuatro ciclos, con una mejoría importante de los síntomas y un adecuado perfil de toxicidad (Figs. 1-6). **Conclusiones:** El tratamiento con 223Ra ofrece un adecuado control del dolor, con una disminución importante de la fosfatasa alcalina y mejoría en la calidad de vida; representa una alternativa más para los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con enfermedad ósea sintomática, y tiene un perfil de toxicidad aceptable. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [dr.camacholimas@gmail.com](mailto:dr.camacholimas@gmail.com) (C.P. Camacho-Limas)

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el tumor maligno no cutáneo más común entre los hombres en EE.UU. y la segunda causa de muerte por cáncer; se reconoce como el tumor maligno más frecuente del varón mayor de 50 años. El promedio de vida del mexicano en el año 2008 fue de 75 años, con lo que aumenta su incidencia y su mortalidad.

A pesar de estas cifras, la mayor parte de los casos se diagnostican en estadios tempranos, cuando la posibilidad de curación es elevada; se estima que sólo el 5% de los pacientes presentan una fase avanzada en el momento del diagnóstico.

Hasta el 20-30% de pacientes tras el diagnóstico de enfermedad localizada tendrán recurrencia en forma sistémica.

En los pacientes con cáncer de próstata metastásico, el lugar predominante de la enfermedad es el hueso. Las MO son un evento frecuente (65-85%) que tiene una repercusión clínica notable al generar síntomas como dolor, debilidad o deterioro funcional.

El tratamiento establecido para el cáncer de próstata avanzado incluye inicialmente la terapia de bloqueo androgénico. Este abordaje tiene una alta eficacia (se estima que es del 80%), pero la duración del beneficio es limitada en el tiempo (mediana de 18-24 meses), y la mayoría de los pacientes progresan a una situación de resistencia a la castración.

En este contexto existen opciones terapéuticas como los tratamientos que interfieren con el estímulo androgénico del crecimiento tumoral (abiraterona, enzalutamida), la inmunoterapia y la quimioterapia con taxanos, entre otros. Si los pacientes presentan MO osteoblásticas multifocales, se administran tratamientos sistémicos o radioterapia externa y si son incontrolables, los radiofármacos terapéuticos con afinidad ósea pueden ofrecer un beneficio paliativo significativo.

Así, la decisión terapéutica está condicionada por la presencia o ausencia de síntomas, por el tiempo de doblaje del APE y por la distribución de la enfermedad metastásica (presencia o ausencia de metástasis viscerales o sólo enfermedad ósea).

## DICLORURO DE RADIO-223

El dicloruro de <sup>223</sup>Ra se ha autorizado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, con MO sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas. Es un radiofármaco para el tratamiento emisor de partículas  $\alpha$  que imita al calcio y se une de forma selectiva al hueso, específicamente a áreas de MO, formando complejos con la hidroxiapatita ósea.

La elevada energía de transferencia lineal de las partículas  $\alpha$  (80 keV/ $\mu$ m) con mucha frecuencia ocasiona rupturas de las cadenas dobles de ADN en las células tumorales adyacentes, causando un potente efecto citotóxico. También provoca efectos adicionales en el microambiente tumoral, incluyendo los osteoblastos y osteoclastos. El recorrido de las partículas  $\alpha$  del <sup>223</sup>Ra es menor de 100  $\mu$ m (menos de 10 diámetros celulares), lo que minimiza el daño al tejido normal circundante.

## EFICACIA

La eficacia del dicloruro de <sup>223</sup>Ra se ha evaluado en 921 pacientes de un ensayo clínico en fase III (BC1-06, 15245 o ALSYMPCA) y en 286 pacientes incluidos en tres ensayos clínicos en fase II (BC1-02, BC1-03 y BC1-04). Los pacientes deben ser diagnosticados con cáncer de próstata resistente a la castración con MO.

El estudio ALSYMPCA fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, en el que se comparó el dicloruro de <sup>223</sup>Ra y el mejor tratamiento estándar versus placebo y el mejor tratamiento estándar. Como tratamiento estándar se utilizó radioterapia externa local, bifosfonatos, corticosteroides, antiandrógenos, estrógenos, estramustina o ketocanazol. Se demostró que el tratamiento con <sup>223</sup>Ra prolongó el tiempo hasta el primer evento esquelético sintomático, provocó una disminución en la fosfatasa alcalina, una mayor calidad de vida, y fue bien tolerado. Se observó un decremento en el APE en una minoría de los pacientes.

## SEGURIDAD

Los datos de seguridad se basan fundamentalmente en 600 pacientes del estudio ALSYMPCA; todos ellos debían ser tratados con un total de seis inyecciones intravenosas de 50 kBq/kg de dicloruro de <sup>223</sup>Ra a intervalos de cuatro semanas entre cada administración. La duración media del tratamiento fue de 141 días para el grupo de dicloruro de <sup>223</sup>Ra y de 128 para el grupo placebo, con un número medio de dosis de 5.1 y 4.5, respectivamente. Las reacciones adversas más comunes notificadas con dicloruro de <sup>223</sup>Ra fueron náuseas (36%), diarrea (25%), vómitos (19%), trombocitopenia (12%), neutropenia (5%) y leucopenia (4%).

## 5. EXPOSICIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente masculino de 83 años de edad con antecedente de adenocarcinoma de próstata con MO (lumbar), diagnosticado en 2011 y tratado con bloqueo hormonal por dos años, con progresión de la enfermedad a nivel óseo en 2013, demostrada mediante un gammagrama (de cadera, columna lumbar y hombro); se definió como cáncer de próstata resistente a la castración, por lo que se inició un tratamiento con abiraterona en 2014, con un aumento progresivo del marcador tumoral (APE) y progresión ósea, así como dolor óseo, sin enfermedad visceral, por lo que, en enero de 2015, se indicó el tratamiento con dicloruro de <sup>223</sup>Ra. El paciente recibió cuatro aplicaciones, con una mejoría importante de los síntomas, como el dolor óseo, de la fosfatasa alcalina y del antígeno prostático, sin datos de toxicidad hematológica.

## 6. DISCUSIÓN

La indicación del dicloruro de <sup>223</sup>Ra se realiza en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, MO sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas. De esta indicación se desprende que puede administrarse tanto en pacientes sin tratamiento

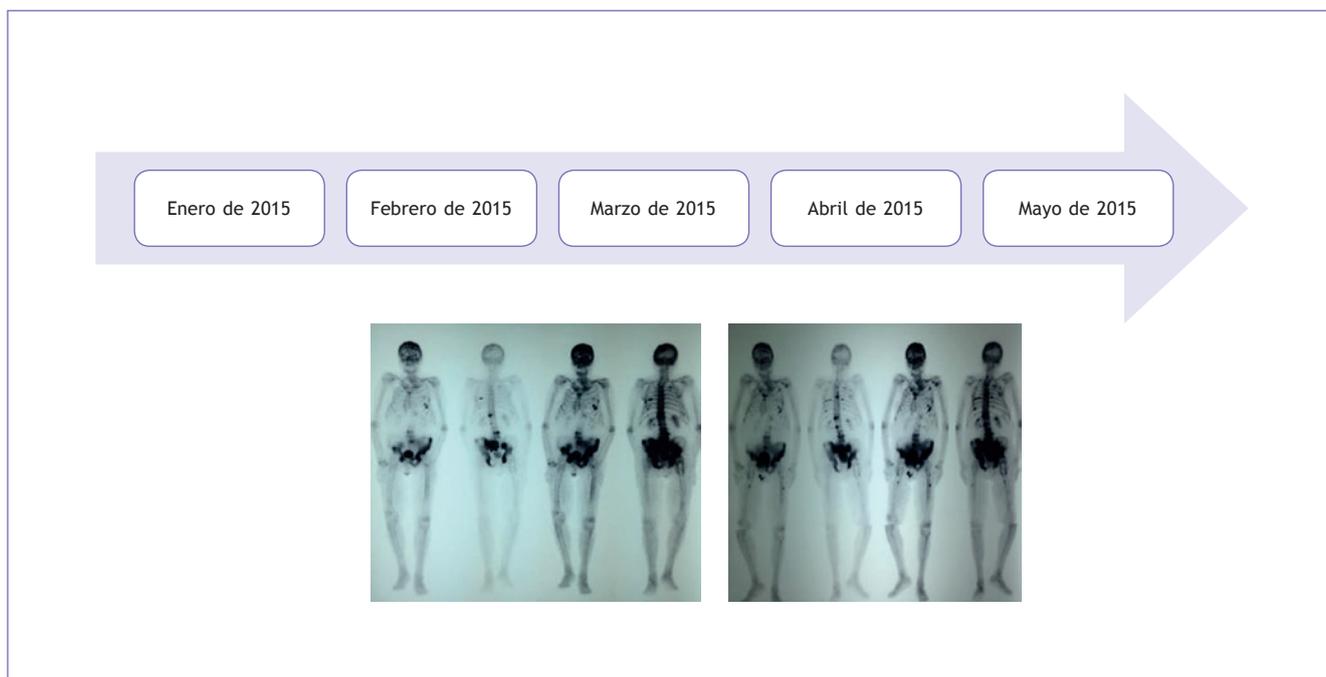


Figura 1. Dicloruro de 223Ra; evolución por imagen con el tratamiento.

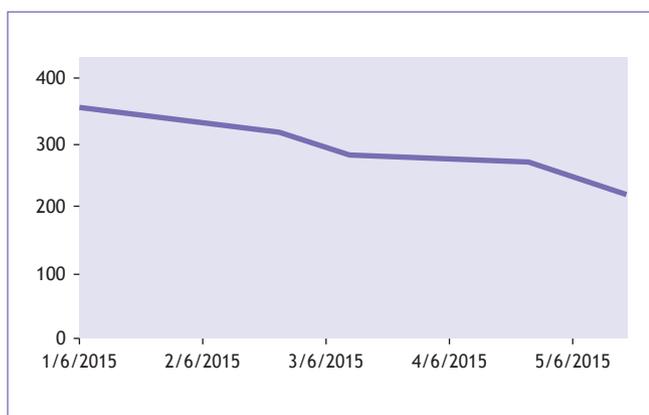


Figura 2. Fosfatasa alcalina.

previo con quimioterapia como en pacientes que no han respondido a la quimioterapia de primera línea.

Se dispone de un total de siete estudios clínicos que avalan la eficacia y seguridad (incluyendo la farmacocinética) del dicloruro de 223Ra. Hasta el momento ningún estudio ha sido positivo para la supervivencia global, pero hay datos suficientes que sustentan que la administración de este tratamiento ayuda a mejorar los síntomas asociados a la enfermedad metastásica ósea sintomática, como el dolor, con un adecuado perfil de toxicidad a nivel hematológico, como en el presente caso, sin asociarse respuesta terapéutica al antígeno prostático; se mantiene una mejoría importante de los síntomas, y la mediana de duración del tratamiento es de 118 días, con una disminución importante de la fosfatasa alcalina y un adecuado control del dolor e incluso una disminución del apoyo de medicamentos opioides, que en definitiva son en su mayoría dosis-limitante, pudiendo conllevar efectos indeseables que deterioran más la calidad de vida del paciente.

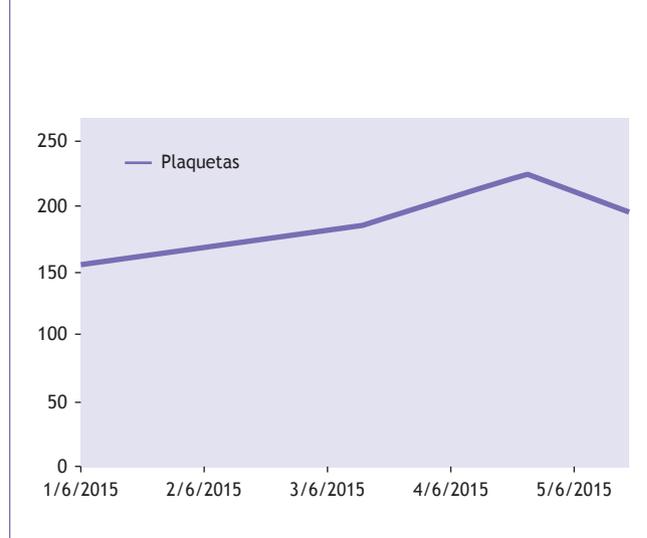
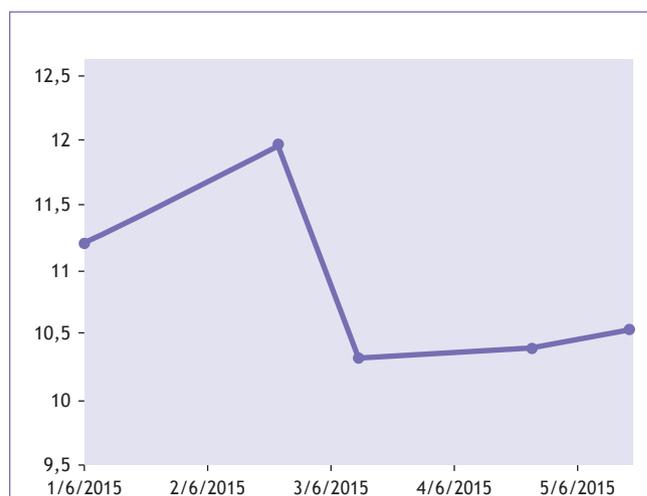


Figura 3. Hemoglobina.

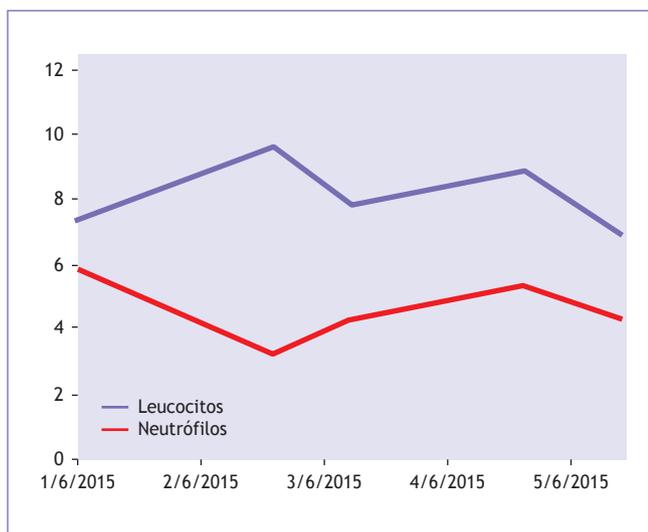


Figura 4. Leucocitos y neutrófilos.

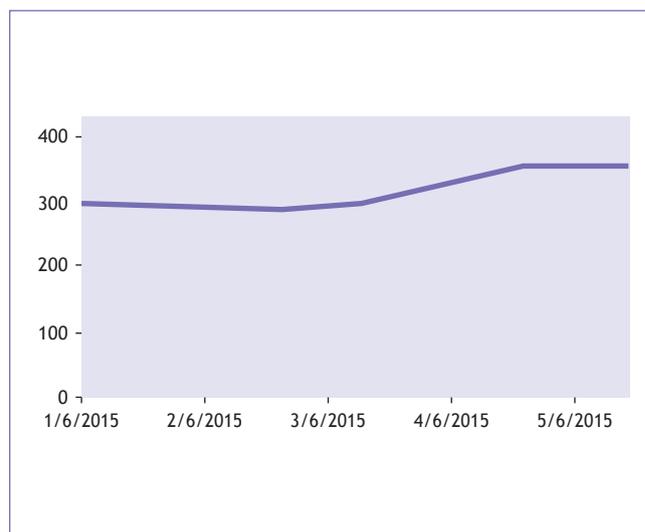


Figura 6. Antígeno prostático específico.

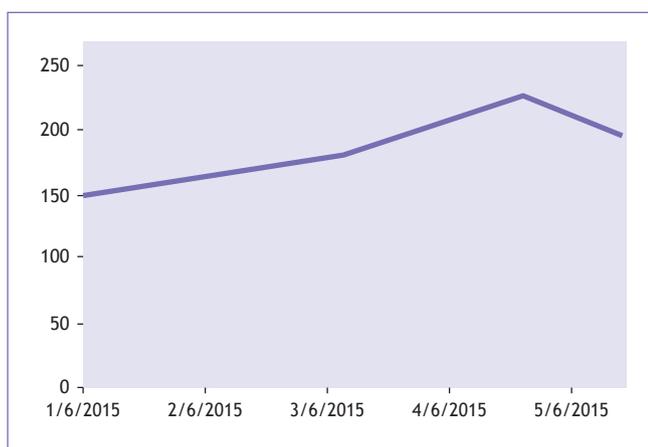


Figura 5. Plaquetas.

## CONCLUSIÓN

El tratamiento con 223Ra es una alternativa más para pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con actividad tumoral ósea y dolor asociado, con un perfil de toxicidad aceptable e impacto en la calidad de vida de los pacientes.

## CONFLICTO DE INTERESES

La presente publicación no confiere ningún tipo de conflicto de intereses.

## REFERENCES

- González del Alba A. Cáncer de prostate. Available at: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tiposcancer/genitourinario/prostata>
- Incidencia del cáncer de próstata. Available at: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdeprostata/Paginas/incidencia.aspx>
- Ferlay J, Soerjomataram I, GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.) Int J Cancer. 2013;132:1133-45.
- Duran I, Garzón C, Sánchez A, et al. Cost analysis of skeletal-related events in Spanish patients with bone metastases from solid tumours. Clin Transl Oncol. 2014;16:322-9.
- Xofigo SPC. Available at: <http://www.ema.europa.eu/docs>
- Assessment report for Xofigo (radium chloride (223Ra). Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002653/WC500156174.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002653/WC500156174.pdf)
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369:213-23.
- Current use and future needs of radiopharmaceuticals labeled with radionuclides produced in reactors and possible alternatives.
- Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2012;13:983-92.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012;367:1187-97.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2010;363:411-22.
- Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol. 2008;26:242-5.
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010;376:1147-54.
- Stabin MG. Dosimetric and radiobiological considerations. In: Ell PJ, Gambhir SS. Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment. Third Edition. Churchill Livingstone 2004; pp. 363-73



## CASO CLÍNICO

# Neoplasia endocrina múltiple IIa (síndrome de Sipple) de diagnóstico incidental con feocromocitoma bilateral y carcinoma medular de tiroides

Vera Eunice Robles-Pérez<sup>1,\*</sup>, Jeannette Liliana Córdova-López<sup>2</sup>, Carlos Alejandro Hernández-González<sup>3</sup>, Jorge Alberto Medina-Medina<sup>4</sup>, Víctor Hugo Ramos-Cano<sup>5</sup> y Eurídice Robles-Pérez<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cirugía Oncológica, Hospital Regional 1.o de Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE); <sup>2</sup>Departamento de Cardiología Pediátrica, Hospital Pediátrico de Azcapotzalco, SS; <sup>3</sup>Departamento de Patología; <sup>4</sup>Departamento de Cirugía General, Hospital Regional 1.o de Octubre, ISSSTE; <sup>5</sup>Departamento de Cirugía Cardiovascular; <sup>6</sup>Departamento de Cirugía Torácica, Hospital Juárez de México, SS; Ciudad de México, México

Recibido el 17 de enero de 2017; aceptado el 25 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 10 de julio de 2017

### PALABRAS CLAVE

Neoplasia endocrina múltiple IIa;  
Carcinoma medular de tiroides;  
Feocromocitoma;  
Protooncogén *RET*

**Resumen** La neoplasia endocrina múltiple IIA, conocida también como síndrome de Sipple, es una entidad rara, de difícil sospecha diagnóstica y potencialmente mortal, ocasionada por mutaciones en el protooncogén *RET*. La importancia de su diagnóstico y de la determinación de esta mutación en el paciente y en sus familiares consanguíneos radica en evitar la aparición de cáncer medular de tiroides mediante la extirpación profiláctica de esta glándula y el seguimiento ante la aparición de feocromocitoma o adenoma paratiroideo. Presentamos el caso de una paciente asintomática con la mutación TGC634AGC-Cys634Arg diagnosticada de carcinoma medular de tiroides, con feocromocitoma bilateral e historia familiar de decesos por tumores de tiroides y suprarrenales; se trató con fines curativos y el diagnóstico se sospechó mediante estudios de tamizaje. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [roblesvera@yahoo.com](mailto:roblesvera@yahoo.com) (V.E. Robles-Pérez)

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sipple, epónimo con el que se designa la neoplasia endocrina múltiple tipo IIa (OMIM #171400)<sup>1</sup>, es una enfermedad rara pero potencialmente mortal que afecta a una de cada 40,000 personas. Es un padecimiento autosómico dominante cuyo espectro clínico incluye la presencia de feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides, y adenomas paratiroides<sup>2</sup>.

La descripción de esta enfermedad data de 1961, año en el que el Dr. John H. Sipple presentó una serie de 537 casos de feocromocitoma, cinco de los cuales se encontraban fuertemente asociados con carcinoma de la glándula tiroidea<sup>3</sup>. Posteriormente, Schimke, en 1965<sup>4</sup>, demostró la asociación del feocromocitoma con el carcinoma medular de tiroides. Finalmente, esta dupla y la presencia de adenomas paratiroides han distinguido esta entidad.

El diagnóstico clínico es de sospecha baja y ocurre en su mayoría durante protocolos de estudio de pacientes que pueden presentar: hipertensión arterial secundaria a un feocromocitoma; hipercalcemia, en el estudio causal de una litiasis pieloureteral, o bien, durante el cribado de un nódulo tiroideo que da como resultado un cáncer medular e historia familiar de neoplasias de este tipo. Sin embargo, muchas veces el síndrome pasa desapercibido y el paciente fallece sin diagnóstico, lo que ocasiona riesgos a la integridad familiar, ya que la transmisión de la enfermedad se presenta hasta en el 50% de la descendencia. Si, por otra parte, tomamos en cuenta que el diagnóstico de este síndrome obliga a considerar la extirpación profiláctica de la glándula tiroidea a edades tan tempranas como los cinco años, debido a que estos pacientes desarrollarán, hasta en el 95% de los casos, cáncer medular de tiroides, podemos considerar el síndrome de Sipple como una entidad de gran importancia.

El protooncogén *RET* se ha asociado desde 1998 al carcinoma medular de tiroides mediante los estudios realizados por Shirahama, et al.<sup>5</sup>. En el año 2000 Huang, et al.<sup>6</sup> y Koch, et al.<sup>7</sup> descubrieron los mecanismos moleculares probablemente involucrados en el desarrollo de tumores por mutaciones en este protooncogén. Actualmente se acepta que la causal del síndrome de Sipple es una mutación en el protooncogén *RET*, que cifra para un receptor de la cinasa de tirosina localizado en el cromosoma 10q11.21. Se han documentado 52 variantes alélicas<sup>8</sup>, 17 de las cuales corresponden con el desarrollo del síndrome de Sipple. El 73-85% se encuentran en el codón 634 del exón 11 (C634R y C634Y) y el 10-20%, en los codones 609, 611, 618 y 620 del exón 10.

El diagnóstico molecular de este síndrome se puede realizar mediante la demostración de mutaciones en el gen *RET*; esto constituye el estándar de oro, pero el diagnóstico también puede integrarse con la demostración de dos neoplasias en un mismo individuo o bien en un pariente de primera línea. El estudio genético, cuando no es posible hacerlo; no debe retrasar el diagnóstico y tratamiento<sup>9,10</sup>.

Wells, et al.<sup>11</sup> demostraron que la tiroidectomía total en pacientes asintomáticos con mutaciones en el protooncogén *RET* puede prevenir o curar el carcinoma medular de tiroides, neoplasia de presentación multifocal y bilateral que se extiende tempranamente a los ganglios linfáticos. Actualmente existen protocolos que justifican esta cirugía en cierto tipo de mutaciones en *RET*<sup>12-14</sup>.

Este síndrome regularmente se acompaña de feocromocitoma y adenoma paratiroides. Otras características que se pueden incluir son la enfermedad de Hirschsprung y el síndrome de Cushing<sup>15</sup>.

Presentamos el caso de una paciente con el diagnóstico de síndrome de Sipple (neoplasia endocrina múltiple IIa) asintomática con carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma bilateral, con historia familiar de decesos por tumores de tiroides y suprarrenales, que se trató con fines curativos.

## CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente del sexo femenino de 50 años de edad con antecedentes familiares de tumores tiroideos (bisabuela, abuelo, tía y madre, todos por línea materna) (Figs. 1-6 y Tabla 1). Presentó una elevación de la deshidrogenasa láctica y de la aspartato y la alanina aminotransferasas en un estudio de rutina anual, motivo por el cual se tomó una sonografía hepática, que detectó lesiones en los espacios hepato y esplenorrenales. Se tomó una tomografía trifásica de hígado, en donde se observaron tumores dependientes de las dos glándulas suprarrenales. Se tomaron los niveles plasmáticos de metanefrinas, que resultaron elevados. Finalmente, se realizó un estudio para la captación de metayodobenzil guanidina I<sup>131</sup>; generó evidencia suficiente para considerar el diagnóstico de feocromocitomas bilaterales, y la cirugía estaba indicada.

En el preoperatorio se realizó un bloqueo de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos y después un  $\beta$ -bloqueo para la extirpación quirúrgica por vía laparoscópica, que se realizó sin accidentes ni incidentes; se encontraron tumoraciones suprarrenales derecha e izquierda, de 3 y 5 cm de diámetro mayor, respectivamente. El resultado del estudio histopatológico fue de feocromocitoma bilateral.

Si bien la tomografía, el gammagrama óseo y el estudio para la captación de metayodobenzil guanidina I<sup>131</sup> permitieron descartar la presencia de tejido productor de catecolaminas distinto al evidenciado en las suprarrenales, en conjunto con los niveles elevados de calcio y calcitonina séricos, permitieron detectar una lesión en el lóbulo derecho de la glándula tiroidea; las pruebas de función tiroideas resultaron normales.

Se decidió protocolizar con una tomografía del cuello, y se encontraron nódulos tiroideos bilaterales y adenomegalias en el hemicuello derecho, por lo que se tomó una biopsia de tiroides por aspiración con aguja fina y guiada por ultrasonido, que resultó altamente sospechosa de malignidad.

Con estos hallazgos se realizó una tiroidectomía total, una disección radical del cuello tipo III del lado derecho y del compartimiento central; la cirugía abarcó la escisión de dos glándulas paratiroides. El resultado histopatológico mostró un carcinoma bilateral medular de tiroides metastásico a los linfonodos del lado derecho y dos paratiroides sin alteraciones. Con estos hallazgos se realizó el diagnóstico de síndrome de Sipple y se mandó a consejo genético con la finalidad de protocolizar a la familia para determinar la realización de tiroidectomía profiláctica.

Los estudios de secuenciación para el gen *RET* mostraron una mutación timina-adenina en la posición 634 (TGC634AGC → Cys634Arg) heterocigótica.

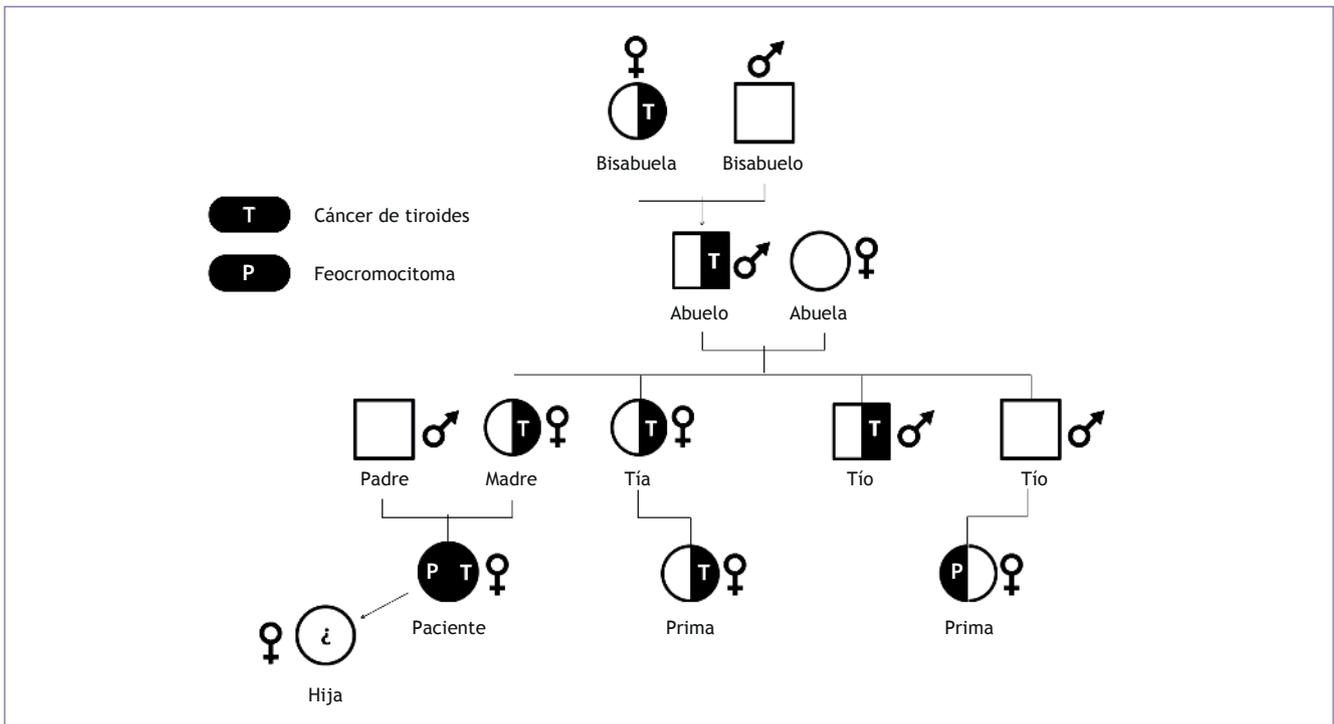


Figura 1. Árbol genealógico que muestra la recurrencia de feocromocitoma y cáncer medular de tiroides.

Actualmente la paciente se encuentra asintomática con tratamiento tiroideo sustitutivo, esteroideo complementario y manejo por enfermedad tiroidea. Los niveles de calcitonina actualmente son de 137 pg/ml, y se realizará el estudio genético de secuenciación en sus familiares consanguíneos.

**DISCUSIÓN**

El síndrome de Sipple, o neoplasia endocrina múltiple tipo Ila, es un padecimiento raro, que frecuentemente produce en un inicio datos clínicos que en su mayoría pueden agruparse en cuatro tipos de presentación.



Figura 2. Resonancia magnética que evidencia la presencia de tumoraciones bilaterales suprarrenales.

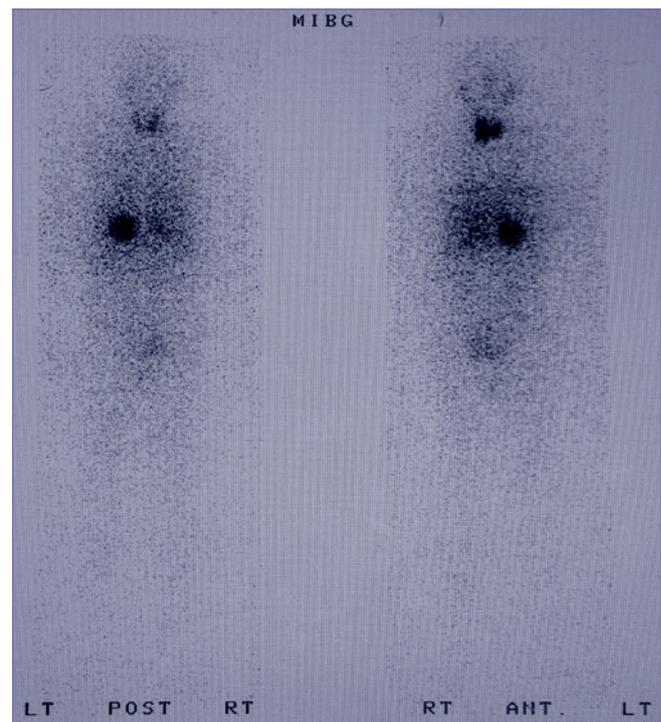
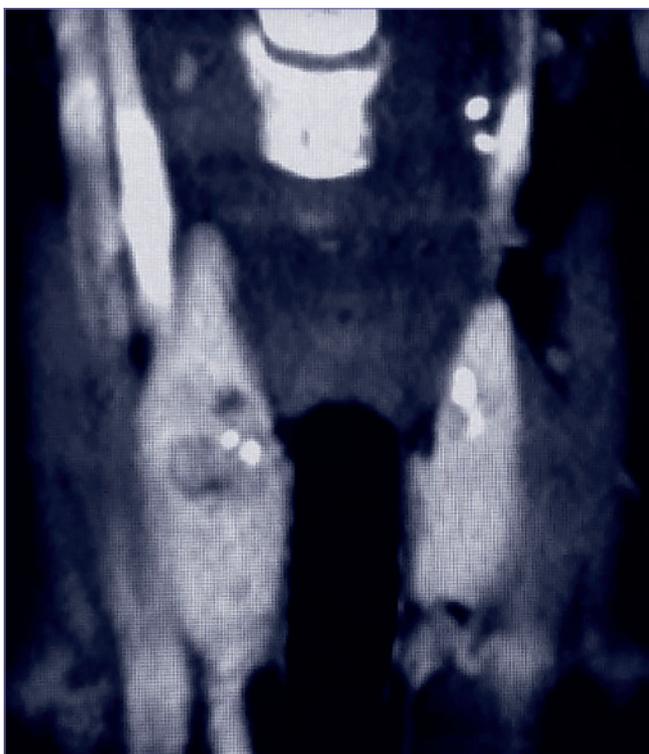


Figura 3. Gammagrafía con metayodobenzil guanidina <sup>131</sup>I que muestra captación en la región suprarrenal bilateral y la tiroides.



**Figura 4.** Tomografía del cuello que muestra un nódulo heterogéneo vascularizado en el lóbulo tiroideo derecho, así como calcificaciones bilaterales.

El primer tipo corresponde a aquellos síntomas derivados del aumento de la cantidad de catecolaminas circulando en sangre debido a tumores funcionantes derivados de la proliferación de las células cromafines. Los pacientes debutan con cefalea, sudoración, taquicardia, nerviosismo e irritabilidad, pérdida de peso y en ocasiones dolor abdominal o torácico. Muchos de ellos son diagnosticados con hipertensión

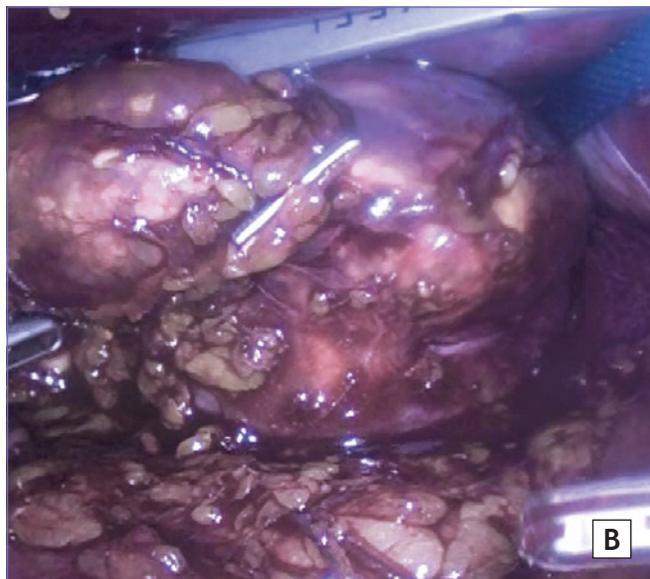
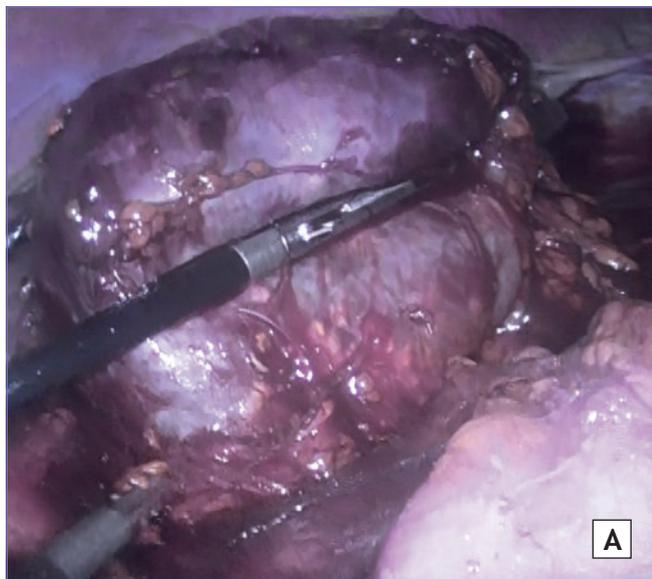
arterial, y no son raros los casos que pueden ser confundidos con crisis de pánico, síndrome de ansiedad generalizada u otros trastornos similares que finalmente, de forma tardía, se diagnostican como feocromocitomas<sup>16</sup>, en el caso de este síndrome, a veces cuando ya han desarrollado un cáncer medular de tiroides.

Un segundo espectro corresponde al paciente que, asintomático, de forma accidental, siente un crecimiento cervical o palpa uno o varios linfonodos que crecen en número y tamaño con el tiempo y en los que se evidencia un nódulo tiroideo que, después del protocolo correspondiente, se diagnostica como cáncer medular de tiroides<sup>17</sup>.

El tercer tipo de manifestaciones se corresponde con aquel paciente con dolores articulares generalizados, dolor abdominal, depresión o urolitiasis en que el protocolo delata la presencia de hipercalcemia, que lleva a la sospecha de hiperparatiroidismo y adenoma paratiroideo<sup>18</sup>.

Finalmente, encontramos un tipo de pacientes en los que, de forma indirecta, uno o más de los tres componentes principales del síndrome de Sipple desarrollan manifestaciones que dirigen el protocolo diagnóstico hacia otras entidades como úlcera péptica<sup>19</sup>, liquen cutáneo amiloidótico<sup>20</sup>, síndrome de Cushing<sup>21</sup> o cardiomiopatía inducida por catecolaminas<sup>22</sup>, e incluso se ha reportado que la tiroidectomía por una causa ajena al cáncer medular de tiroides arroja como resultado una hiperplasia de las células parafoliculares, lo que desencadena la sospecha y posteriormente el diagnóstico<sup>23</sup>. Incluso existe un caso reportado por Casey, et al.<sup>24</sup> de una paciente de 35 años de edad con fatiga y pérdida de peso, en la que decidieron realizar un protocolo diagnóstico que descubrió masas hepáticas, que dieron como resultado metástasis de carcinoma de cáncer medular de tiroides; se diferencia de nuestro caso en que no se demostraron metástasis a distancia. Aún no se ha reportado en la literatura un caso completamente asintomático.

La presencia de feocromocitoma bilateral y cáncer medular de tiroides en el momento del diagnóstico es infrecuente; pero es necesario integrar el diagnóstico de neoplasia



**Figura 5.** Supradrenalectomía izquierda (A) y derecha (B).

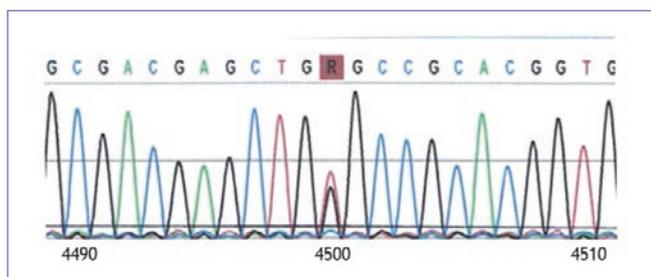


Figura 6. Electroferograma que muestra la mutación timina-adenina en la posición 634 (TGC634AGC→Cys634Arg) heterocigótica.

endocrina múltiple tipo IIa, razón por la cual se llevó a cabo una exéresis de los feocromocitomas y una tiroidectomía total.

Ante la presencia de un caso índice de cáncer medular de tiroides, es imprescindible realizar un estudio genético familiar. La tiroidectomía profiláctica es el único tratamiento curativo, y está supeditada al tipo de mutación<sup>25,26</sup>, dado que la concordancia entre la presencia de la enfermedad y el estado del portador de la mutación es de más del 95%; el estudio debe realizarse también a los familiares consanguíneos.

## CONCLUSIONES

El síndrome de Sipple es una enfermedad rara, de presentación diversa, potencialmente mortal y cuyo diagnóstico oportuno tiene consecuencias no sólo para la vida del paciente, sino también para la de sus familiares, porque es un síndrome familiar autosómico dominante.

En la mayoría de los casos el diagnóstico se basa en la sospecha o se establece ante la presencia de feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides y/o adenoma paratiroideo, más aún si cualquiera de estas enfermedades tiene recurrencia familiar.

La demostración de una mutación específica en el protooncogén *RET*, aun cuando es el estándar de oro, no debe retrasar el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad en los que no se pueda realizar.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses de tipo social, económico ético y/o moral en lo referente a la investigación, desarrollo y presentación del presente trabajo.

## REFERENCES

1. Omim.org. (2017). OMIM Entry - # 171400 - MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA, TYPE IIA; MEN2A. Available at: <http://omim.org/entry/171400> (Accessed 22 Jan. 2017).
2. Marquard J, Eng C. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. 1999 Sep 27 [Updated 2015 Jun 25]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1257/> (Accessed 22 Jan. 2017).
3. Sipple J. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med.* 1961;31:163-6.
4. Schimke, R. Familial amyloid-producing medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. *Ann Intern Med.* 1965;63:1027-39.
5. Shirahama S, Ogura K, Takami H, et al. Mutational analysis of the *RET* proto-oncogene in 71 Japanese patients with medullary thyroid carcinoma. *J Hum Genet.* 1998;43:101-6.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio al inicio y al final del tratamiento

	Inicial	Final (tras las cirugías)	Valores de referencia
Alanino aminotransferasa	234 UI/l	29 UI/l	10-40 UI/l
Aspartato aminotransferasa	154 UI/l	23 UI/l	10-42 UI/l
Deshidrogenasa láctica	259 UI/l	196 UI/l	0-248 UI/l
Metanefrinas urinarias:			
Metanefrinas totales	1,609.49 µg/24 h	204 µg/24 h	< 900 µg/24 h
Metanefrinas urinarias	638.60 µg/24 h	74 µg/24 h	< 350 µg/24 h
Normetanefrinas	970.89 µg/24 h	130 µg/24 h	< 600 µg/24 h
Noradrenalina	109.2 µg/24 h	80 µg/24 h	0-90 µg/24 h
Adrenalina	27 µg/24 h	23 µg/24 h	0-20 µg/24 h
Dopamina	1,050.59 µg/24 h	115 µg/24 h	0-600 µg/24 h
Metanefrinas plasmáticas	93.46 pg/ml	40 pg/ml	< 90 pg/ml
Metanefrinas libres en plasma	83.0 pg/ml	56 pg/ml	0-62 pg/ml
Normetanefrinas libre en plasma	445 pg/ml	120 pg/ml	0-145 pg/ml
Calcitonina	4,010 pg/ml	137 pg/ml	0-11.5 pg/ml
Pruebas de función tiroidea:			
TSH	1.68 µUI/ml	0.02 µUI/ml	0.30-4.67 µUI/ml
T3 total	0.96 ng/ml	0.86 ng/ml	0.76-2.2 ng/ml
T4 total	8.26 µg/dl	13.20 µg/dl	4.5-12.60 µg/dl
T4 libre	1.30 ng/dl	2.51 ng/dl	0.71-1.85 ng/dl

TSH: *thyroid-stimulating hormone*.

6. Huang SC, Koch CA, Vortmeyer AO, et al. Duplication of the mutant RET allele in trisomy 10 or loss of the wild-type allele in multiple endocrine neoplasia type 2-associated pheochromocytomas. *Cancer Res.* 2000;60:6223-6.
7. Koch C, Huang SC, Moley JF, et al. Allelic imbalance of the mutant and wild-type RET allele in MEN 2A-associated medullary thyroid carcinoma. *Oncogene.* 2001;20:7809-11.
8. Omim.org. (2017). OMIM RET Allelic Variants - 164761. Available at: <http://omim.org/allelicVariant/164761> (Accessed 22 Jan. 2017).
9. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009;19:565-612.
10. Moline J, Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2: An overview. *Genet Med.* 2011;13:755-64.
11. Wells SA, Chi DD, Toshima K, et al. Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Ann Surg.* 1994;220:237-50.
12. Skinner M, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA, et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia Type 2A. *N Engl J Med.* 2005;353:1105-13.
13. Fahey T. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Yearbook of Surgery.* 2006;144.
14. Glynn RW, Cashman EC, Doody J, Phelan E, Russell JD, Timon C. et al. Prophylactic total thyroidectomy using the minimally invasive video-assisted approach in children with multiple endocrine neoplasia type 2. *Head Neck.* 2014;36:768-71.
15. Opsahl EM, Brauckhoff M, Schlichting E, et al. A nationwide study of multiple endocrine neoplasia type 2A in Norway: predictive and prognostic factors for the clinical course of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2016;26:1225-38.
16. Tsang V, Tacon L, Learoyd D, Robinson B. Pheochromocytomas in multiple endocrine neoplasia Type 2. *Recent Results Cancer Res.* 2015;204:157-78.
17. Morlán Herrador L, de Arriba A, Miguel G, Ferrera M, Labarta JI. [Study of medullary thyroid carcinoma from a proband]. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114:e421-4.
18. Alevizaki M, Saltiki K. Primary hyperparathyroidism in MEN2 syndromes. *Recent Results Cancer Res.* 2015;204:179-86.
19. Weledji E. A rare presentation of multiple endocrine neoplasia (MEN) type 2A syndrome. *Ann Med Surg.* 2016;5:35-7.
20. Birla S, Singla R, Sharma A, Tandon N. Rare manifestation of multiple endocrine neoplasia type 2A & cutaneous lichen amyloidosis in a family with RET gene mutation. *Indian J Med Res.* 2014;139:779-81.
21. Borzouei S, Mousavi Bahar SH, Fereydouni MA, Salimbahrami SA, Taghipour M. Multiple endocrine neoplasia type IIa associated with Cushing's syndrome. *Arch Iran Med.* 2014;17:451-4.
22. Gómez RM, González VF, Sánchez AM. Sipple's syndrome presenting acutely as severe heart failure. *Eur J Emerg Med.* 2002;9:171-4.
23. Sakorafas G, Nasikas D, Thanos D, Gantzoulas S. Incidental thyroid cell hyperplasia: clinical significance and implications in practice. *Oncol Res Treat.* 2015;38:249-52.
24. Casey R, Bell M, Keane M, Smyth A. An unusual presentation of MEN2A. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
25. Krampitz G, Norton J. RET gene mutations (genotype and phenotype) of multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2014;120:1920-31.
26. Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2015;25:567-610.