

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 16, NÚM. 2, MARZO-ABRIL 2017

ISSN: 1665-9201

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

## EDITORIAL

Estado actual del mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela en el melanoma cutáneo

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Efectividad de una intervención nutricional en la disminución de la toxicidad gastrointestinal durante la teleterapia en mujeres con tumores ginecológicos

Disparidad en características del cáncer de mama en México

Impacto de un protocolo de prevención y atención de mucositis oral en pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico

Presencia del virus del papiloma humano y del virus de Epstein-Barr en biopsias de cáncer de mama como posibles factores de riesgo

La interleucina 6 induce transición epitelio-mesénquima en células de cáncer de mama

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Consenso multidisciplinario y multiinstitucional de la utilidad del cetuximab en el tratamiento de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello

Manejo peri operatorio del dolor en cirugía oncológica ginecológica

## CASOS CLÍNICOS

Osteosarcoma periosteal desdiferenciado en la diáfisis del cúbito

Degeneración sarcomatosa de malformación arteriovenosa Sarcomatous degeneration arteriovenous malformation

Déficit de magnesio en paciente con quimioterapia-radioterapia por cáncer de cérvix: caso clínico y revisión

Neoplasia intraepitelial corneal como causa de disminución de la agudeza visual: abordaje de bajo costo



[www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)

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



**PERMANYER MÉXICO**  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología  
Indexada en: Scopus, ARTEMISA, IMBIOMED, LILACS y Periódica-UNAM

## Mesa directiva 2016 - 2017

**Dr. Samuel Rivera Rivera**

Presidente

**Dr. Gregorio Quintero Beuló**

Vicepresidente

**Dr. Miguel Quintana Quintana**

Secretario

**Dra. Erika Betzabé Ruiz García**

Tesorera

## Vocales

Dr. Odilon Félix Quijano Castro

Dr. Miguel Arnoldo Farías Alarcón

Dra. Farina Esther Arreguín González

Dr. Froylán López López

Dr. Carlos Eduardo Aranda Flores

## Coordinador de Capítulos

Dr. Germán Calderillo Ruiz

## Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Petén número 501, Col. Vertiz Narvarte,

México, D.F., C.P. 03600

Tel. 5574-1454/6730-2603/5574-0706

[gamosmeo@prodigy.net.mx](mailto:gamosmeo@prodigy.net.mx)

[www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)

## Editor en Jefe

Dr. Francisco Javier Ochoa-Carrillo

## Coeditores

Dr. Samuel Rivera Rivera

Dra. Ana Lluch

Dr. Francisco Emilio Ver-Badillo

Dr. Miguel Quintana-Quintana

## Comité editorial

**Horacio Astudillo-De La Vega**

Biología Molecular

**Héctor Martínez-Said**

Piel y Melanoma

**Salvador Alvarado-Aguilar**

Juan Manuel Guzmán

Isabel Aloy

Psico-Oncología

**Félix Quijano-Castro**

Ginecología

**Fernando Enrique Mainero-Ratchelous**

Tumores de Mamas

**Oswaldo García**

Medicina Nuclear

**Silvia Allende**

Cuidados Paliativos

**Martín Granados-García**

Cabeza y cuello

**Alejandro Bravo-Cuellar**

Inmunología

**Verónica Cedillo-Compean**

Rehabilitación

**Perla Pérez-Pérez**

Mayte Burlon-De Los Ríos

Tumores Urológicos

**Luis Oñate-Ocaña**

Metodología y Estadística

**Jorge A. Pérez-Castro y Vázquez**

Casos de Arbitraje Médico

**Erika Ruiz-García**

Oncología Traslacional

**Mario Cuéllar-Hubbe**

Sarcomas y partes blandas de hueso Anb

**Michelle Aline**

Villavicencio-Queijeiro

Radioterapia

**Sandra Páez Aguirre**

Farina-Arreguín

Oncología Pediátrica

**Saúl Rodríguez**

Bajo Tracto Digestivo

**Armando Fernández-Orozco**

Coordinador Científico

**Heriberto Medina-Franco**

Tracto Digestivo Superior

**Óscar Arrieta-González**

Tórax y Mediastino



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



## EDITORIAL

# Estado actual del mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela en el melanoma cutáneo

José Francisco Gallegos-Hernández\*

*Departamento de Tumores de Cabeza, Cuello y Piel, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México*

Recibido el 10 de noviembre de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017  
Disponible en Internet el 4 de agosto de 2017

La biopsia del ganglio centinela, procedimiento conocido como mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela (MLBGC)<sup>1</sup>, fue desarrollada, descrita y publicada por Donald Morton y Alistair Cochran en 1992<sup>2</sup>. Está basada en los trabajos iniciales de Cabañas en pacientes con cáncer de pene y es el procedimiento estándar actual para la estadificación de los pacientes con melanoma cutáneo con Breslow mayor de 1 mm<sup>3</sup> y sin ganglios palpables en la zona de drenaje linfático. Es uno de los avances más importantes en la cirugía oncológica en las últimas décadas; no solo acabó con la controversia que existía para decidir entre disección electiva y terapéutica en el melanoma con grosor intermedio, sino que su trascendencia ha sido tal que la técnica es ya fundamental para la estadificación ganglionar de muchas otras neoplasias, principalmente cáncer de mama, de piel no melanoma y de mucosas, y de cabeza y cuello<sup>3</sup>.

Es una técnica mínimamente invasiva, y aunque no exenta de complicaciones, obviamente estas son menos frecuentes en comparación con las que se presentan en pacientes sometidos a disección ganglionar electiva, de tal manera que permite, con menor tasa de complicaciones, clasificar por riesgo a los pacientes con melanoma cutáneo en etapas I y II según la presencia o ausencia de metástasis ganglionares subclínicas (previamente no identificadas).

Sin embargo, para que el MLBGC sea útil, cumpla su cometido y la estadificación sea real, requiere que se cumplan ciertos requisitos, al menos estos cinco:

- Cuidar los aspectos técnicos que permitan una alta tasa de identificación del ganglio centinela (GC) y una mínima tasa de falsos negativos.
- Una tasa de complicaciones baja.
- Una adecuada valoración histológica, incluida la inmunohistoquímica.
- Interpretar con precaución la sensibilidad del estudio.
- Una adecuada selección de los pacientes candidatos a ella, incluyendo el proceso diagnóstico.

La técnica con la cual se realiza el MLBGC es fundamental para asegurar una adecuada identificación del ganglio de primer relevo; sin duda, la técnica combinada (colorante y radiocoloide) es el procedimiento estándar y debe realizarse durante la resección del tumor primario. Si la lesión pigmentada ha sido previamente escindida, la biopsia no debe ser amplia y no tienen que hacerse reconstrucciones del área (colgajos o injertos).

Los objetivos perseguidos con una adecuada técnica de biopsia y de mapeo son obtener una alta tasa de identificación y una mínima de falsos negativos.

Actualmente, la tasa aceptada de identificación del GC es del 99.4%, y la de falsos negativos depende del nivel de Breslow del tumor primario: 4.8% en pacientes con melanoma intermedio y 10.5% en pacientes con melanoma grueso, según los resultados obtenidos en el estudio MSLT-1 de Morton, et al.<sup>4</sup>.

\*E-mail para correspondencia: [jfgalh61@gmail.com](mailto:jfgalh61@gmail.com) (J.F. Gallegos-Hernández)

Los puntos críticos a seguir para la adecuada identificación del verdadero GC son:

- La zona ganglionar de primer relevo no debe tener ganglios palpables.
- Es recomendable tener un ultrasonido que no muestre ganglios con sospecha de metástasis; si así fuese, deberá efectuarse biopsia por aspiración guiada por ultrasonido.
- Evitar biopsias con márgenes amplios, con injertos o con rotación de colgajos de cualquier índole.
- La utilización de coloide de Renio perilesional la víspera de la intervención o hasta 2 horas antes del procedimiento.
- La realización de gammagrafía preoperatoria (imagen bidimensional) que permite la localización anatómica (se puede hacer una identificación tridimensional con tomografía computarizada de emisión de fotón único, sobre todo en sitios de drenaje complejo, como la cabeza y el cuello) identificando sobre la piel el sitio de drenaje.
- La utilización de colorante perilesional al menos 10 minutos antes del procedimiento y ya realizada la incisión en el área linfoportadora.
- Efectuar palpación intraoperatoria del área para descartar la presencia de ganglios sospechosos al tacto que no hayan recibido el coloide ni el colorante (comunicación verbal del Dr. Merrick Ross).

Seguir estos pasos permite la tasa más alta de identificación posible. La tasa de falsos negativos se minimiza siguiendo dichos pasos y aunando un adecuado estudio histopatológico que permita identificar metástasis submicroscópicas. Se recomienda evitar el estudio por congelación y esperar a la evaluación definitiva. Los GC negativos con el estudio convencional (tinción con hematoxilina y eosina) deben ser estudiados con tinciones de inmunohistoquímica (HMB-45 y/o Melan-A).

La probabilidad de tener un GC metastásico es del 5-40%, y depende principalmente del nivel de Breslow. Aunque se han asociado otros factores, aún no están claramente definidos y son tema de controversia: el nivel de Clark, el sitio anatómico (mayor riesgo en melanomas de cabeza y cuello), la regresión del tumor primario, la ulceración (probablemente el segundo factor más importante después del grosor tumoral), la invasión linfovascular, el índice mitótico (en los menores de 1 mm de Breslow) y la edad del paciente (con mayor frecuencia es metastásico en los menores de 20 años y raramente tienen metástasis en los mayores de 80 años)<sup>5</sup>.

Tanto en forma retrospectiva como recientemente en forma prospectiva<sup>4</sup> se ha confirmado el valor pronóstico del GC, de tal manera que el estado histológico del GC es un factor independiente, como lo es el espesor tumoral. Así, en pacientes con melanomas con Breslow de 1.2 mm o mayores, la supervivencia es menor, y el intervalo libre de enfermedad es más corto en pacientes con GC metastásico en comparación con aquellos cuyo GC es negativo para metástasis.

Por otro lado, el valor terapéutico del GC es pobre; esto es, la posibilidad de que el MLBGC en los pacientes con GC metastásico impida la progresión neoplásica es cuestionable. En el estudio MSLT-1, la supervivencia no es mejor en los pacientes sometidos a biopsia del GC comparada con la de aquellos que quedaron en observación, y el intervalo li-

bre de enfermedad solo es mejor 7% en melanomas intermedios y 10% en melanomas gruesos; esto es, los pacientes que se someten a MLBGC tienen un menor índice de recaída en la zona mapeada comparados con los que quedan en observación.

En pacientes con GC positivo para metástasis, el número de estas, así como el tamaño y la localización, son factores pronósticos para recurrencia y supervivencia.

Los pacientes con melanomas delgados, menores de 1 mm de Breslow, tienen muy poca posibilidad de metástasis en el GC, en promedio un 5.2%, motivo por el que el MLBGC no está indicado. Sin embargo, existen subgrupos en los que debe considerarse el procedimiento. Probablemente el factor que predice la presencia de GC positivo en melanomas menores de 1 mm de espesor con mayor exactitud sea el espesor tumoral: la media de metástasis en el GC en pacientes con Breslow menor de 0.75 mm es del 2.9%, y en los que tienen entre 0.75 y 1 mm es del 7.1%.

Otros factores que influyen e incrementan la posibilidad de GC metastásico en pacientes con melanomas delgados son el índice mitótico mayor de una mitosis/mm<sup>2</sup>, la invasión linfovascular, la ulceración (poco frecuente en los melanomas delgados), la infiltración tumoral linfocitaria y la regresión. Todos estos factores deben tomarse en cuenta cuando se tiene que decidir entre MLBGC o vigilancia; para algunos autores, la posibilidad de GC metastásico en presencia de al menos uno de los factores señalados alcanza el 18%.

A diferencia de los melanomas intermedios, el pronóstico no cambia en relación al estado histológico del GC en los pacientes con melanoma menor de 1 mm de Breslow.

En los pacientes con metástasis en el GC, el consenso mundial es efectuar la linfadenectomía complementaria del área independientemente del tipo de metástasis, aunque en la actualidad sabemos que factores como el número de GC metastásicos, la presencia de metástasis parenquimatosas y no subcapsulares, la ulceración y el espesor tumoral se asocian en forma directamente proporcional a la posibilidad de ganglios no centinela metastásicos. Sin embargo, el valor de la linfadenectomía complementaria por GC metastásico radica en que, en promedio, el 21% de estos pacientes tendrán ganglios metastásicos en la disección, lo que permite estratificarlos por riesgo de recurrencia; esto es, los que tienen metástasis en los ganglios no centinela tienen una peor supervivencia y un menor intervalo libre de enfermedad que aquellos con metástasis limitadas al GC, y eventualmente podrían ser candidatos a terapias adyuvantes o bien a ensayos clínicos.

En síntesis, el MLBGC se ha instituido como el abordaje estándar para la estadificación ganglionar en los pacientes con melanoma cutáneo con Breslow mayor de 1 mm. Si no existe la posibilidad de realizarlo, pueden tomarse dos actitudes: vigilar la zona linfoportadora o remitir al paciente a centros o grupos que lo hagan apegados a la norma mundial (se prefiere esta actitud).

El MLBGC no está indicado en melanomas en etapa 0, menores de 0.75 mm ni delgados entre 0.75 y 1 mm, excepto si en el paciente coexisten otros factores de riesgo, aunque estos aún no están adecuadamente establecidos. La clave para obtener éxito es apegarse a la técnica recomendada desde el proceso diagnóstico.

Finalmente, la evidencia muestra que en los pacientes con GC metastásico la conducta a seguir es completar la linfadenectomía del área ganglionar sometida a mapeo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gallegos JF. ¿Qué es el ganglio centinela? Concepto y aplicaciones en oncología. *Acta Med Gpo Angeles*. 2005;3:91-8.
2. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic zapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127:392-9.
3. Nieweg OE, Uren RF, Thompson JF. The history of sentinel node biopsy. *Cancer J*. 2015;21:3-6.
4. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy vs nodal observation in melanoma. *New Engl J Med*. 2014;370:599-609.
5. Balch CM, Thompson JF, Gershenwald JE. Age as a predictor of sentinel node metastasis among patients with localized melanoma: an inverse correlation of melanoma correlation and incidence of sentinel node metastasis among young and old patients. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1075-81.



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

www.gamo-smeo.com



ARTÍCULO ORIGINAL

## Efectividad de una intervención nutricional en la disminución de la toxicidad gastrointestinal durante la teleterapia en mujeres con tumores ginecológicos

Jaime Humberto Soto-Lugo<sup>1,\*</sup>, Miguel Ángel Souto-Del Bosque<sup>2</sup> y Carlos Alberto Vázquez-Martínez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Investigador principal, Residente de cuarto año de Radiooncología; <sup>2</sup>Médico adscrito al Servicio de Radiooncología;

<sup>3</sup>Director de Enseñanza. Departamento de Radiooncología, Centro Médico del Noreste, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, N.L., México

Recibido el 14 de diciembre de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 4 de agosto de 2017

### PALABRAS CLAVE

Tumor ginecológico;  
Dieta baja  
en FODMAP;  
Calidad de vida;  
Toxicidad  
gastrointestinal

**Resumen Objetivo:** Evaluar si la intervención nutricional mediante una dieta baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP) disminuye la toxicidad gastrointestinal aguda por teleterapia pélvica en pacientes con tumores ginecológicos. **Material y métodos:** Ensayo clínico prospectivo aleatorizado unicéntrico, que comparó pacientes con dieta baja en FODMAP vs. dieta normal mexicana, diseñado para detectar una disminución del 80% de toxicidad gastrointestinal aguda de grado 1-2 en el grupo con dieta normal a un 25% de toxicidad gastrointestinal aguda de grado 1-2 en pacientes con dieta baja en FODMAP. **Resultados:** Se reclutaron 13 pacientes por grupo, reportándose en el grupo de dieta normal una mayor toxicidad gastrointestinal de grado 1-2 (85% vs. 77%) y 3 (23% vs. 0%) respecto a la dieta FODMAP ( $p = 0.16$ ). El grupo FODMAP tuvo un menor puntaje de sintomatología al final del tratamiento en el cuestionario de calidad de vida de las pacientes con cáncer cervicouterino (1.41 vs. 1.85;  $p = 0.01$ ) y un menor deterioro promedio en el ECOG (0.61 [DE: 0.5] vs. 0.23 [DE: 0.43];  $p = 0.049$ ). El 85% de las pacientes tuvieron un apego excelente a la dieta. No se encontraron factores asociados a la presencia de toxicidad gastrointestinal de grado 3. **Conclusión:** La implementación de una dieta baja en FODMAP durante el tratamiento con teleterapia pélvica es una medida de bajo costo y alto apego, que disminuye el deterioro del estado funcional y la sintomatología al final del tratamiento en pacientes con cáncer cervicouterino. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [jaimeh.sotolugo@gmail.com](mailto:jaimeh.sotolugo@gmail.com) (J.H. Soto-Lugo)

doi:10.24875/GAMO.17000038

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

Los tumores malignos de cérvix y cuerpo uterino representan en las mujeres el cuarto y el sexto lugar en incidencia, y el cuarto y el decimocuarto lugar en mortalidad por cáncer en todo el mundo. En México, el cáncer cervicouterino es el segundo cáncer más común en mujeres en incidencia y mortalidad, y el cáncer de cuerpo uterino ocupa el noveno y el decimotercer lugar en estos parámetros; además, se espera que para el año 2020 estas cifras se incrementen<sup>1,2</sup>.

El tratamiento con radioterapia externa o teleterapia se utiliza en el 60-71% de las mujeres con cáncer cervicouterino y en el 38-45% de aquellas con tumores del cuerpo uterino en algún momento de la enfermedad<sup>3-5</sup>. El principal efecto adverso de esta terapia es la toxicidad gastrointestinal, presentándose en grados leves a moderados en el 70-90% de las pacientes y en grados graves (3-5) en alrededor del 3%<sup>6</sup>, incrementándose su incidencia y gravedad con factores comúnmente presentes, como el uso concomitante de quimioterapia, la cual duplica el riesgo de toxicidad gastrointestinal de grado  $\geq 3$ <sup>7</sup>.

Las mujeres que cursan con toxicidad gastrointestinal aguda durante la teleterapia pélvica tienen un impacto negativo en la sintomatología abdominal, la cual también afecta su estado nutricional y calidad de vida. Asimismo, la prolongación o suspensión del tratamiento ocasionada por estos síntomas incrementa el riesgo de obtener resultados subóptimos en el control de la enfermedad y en la esperanza y la calidad de vida<sup>8</sup>.

Se han desarrollado múltiples intervenciones relacionadas con la modificación de aspectos técnicos del tratamiento para disminuir la toxicidad gastrointestinal por teleterapia durante las últimas décadas; sin embargo, permanece como el principal efecto adverso en estas pacientes, y estas medidas no pueden ser empleadas en todos los centros debido a los requerimientos técnicos y económicos que implican<sup>9-16</sup>.

En cuanto a las diferentes intervenciones dietéticas evaluadas, no se ha corroborado su efectividad de manera concluyente a pesar de que son una opción de fácil acceso e implementación, por lo que se pueden utilizar en todos los centros de atención, solas o en combinación con las demás medidas para la disminución de esta toxicidad<sup>17-20</sup>.

Basados en la falta de evidencia concluyente de la disminución de la toxicidad gastrointestinal con las intervenciones nutricionales que utilizan la modificación de un solo elemento dietético en pacientes tratados con radioterapia, la ventaja de la dieta baja en fructosa, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles (FODMAP) radica en su intervención en múltiples factores que influyen en la enteropatía por radiación, como la regulación de la motilidad intestinal, la restricción de lactosa y agentes osmóticos, y la modificación de la flora bacteriana<sup>9,21,22</sup>; aunado a la mejoría observada en los síntomas abdominales de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, la cual tiene similitudes con el daño inducido por radiación en su patogenia, y el alto cumplimiento reportado<sup>23-27</sup>.

Es por esto que es necesaria la evaluación de este tipo de intervención nutricional en pacientes tratadas con teleterapia pélvica, con la finalidad de mejorar la tolerancia al tratamiento y de esta manera influir de manera positiva en los resultados oncológicos y en la calidad de vida de las pacientes.

El objetivo principal de este ensayo es evaluar si la intervención nutricional mediante una dieta FODMAP disminuye la toxicidad gastrointestinal aguda por teleterapia pélvica en pacientes con tumores ginecológicos, al ser comparada con una dieta normal mexicana.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Selección de pacientes y criterios de elegibilidad

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino o cáncer de endometrio en el Centro Médico Nacional del Noreste, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Monterrey, Nuevo León. Para considerarse elegibles debían tener una edad de 18 a 70 años al momento de entrar en el estudio, tener corroboración histopatológica del diagnóstico, estado funcional de acuerdo con la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 2, contar con una adecuada función renal, hepática y de la médula ósea, ausencia de embarazo o puerperio, y ser candidatas a tratamiento radical o adyuvante con teleterapia con o sin quimioterapia concomitante. Se excluyeron pacientes que hubiesen recibido tratamiento con radioterapia pélvica previa, enfermedad inflamatoria intestinal, comorbilidad grave activa o enfermedad del colágeno activa, y aquellas con metástasis a distancia de acuerdo con estudios de extensión con radiografía de tórax y tomografía abdominopélvica.

El protocolo del estudio fue aceptado, previo a su inicio, por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, y se obtuvo el consentimiento informado por parte de las pacientes para su participación en el estudio de acuerdo con las guías institucionales.

### Cirugía

Las pacientes tratadas con cirugía del primario candidatas a tratamiento adyuvante fueron tratadas con histerectomía y salpingooforectomía bilateral, con o sin linfadenectomía.

### Quimioterapia

En las pacientes candidatas a quimioterapia concomitante se utilizó cisplatino con una dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8, 15, 22 y 29 de radioterapia; en caso de contraindicación para este fármaco se utilizó carboplatino, con una dosis de área bajo la curva de 1.5 de acuerdo con la fórmula de Calvert.

### Radioterapia

Todas las pacientes recibieron teleterapia con técnica conformada en tercera dimensión, con una dosis de 50 Gy en fracciones de 2 Gy, o de 50.4 Gy en fracciones de 1.8 Gy.

## Dieta

El tipo de dieta a asignar consistió en una dieta FODMAP especificada mediante una guía alimentaria. La evaluación del apego a esta dieta se realizó mediante autoevaluación semanal con una escala tipo Likert con valores de apego mayor o igual al 75% del tiempo, 50-75% del tiempo, 25-50% del tiempo y menor del 25% del tiempo. La otra dieta consistió en una dieta normal mexicana de acuerdo con las recomendaciones de la Norma Oficial Mexicana (NOM-043-SSA2-2012, Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación).

## Seguimiento

Al inicio de la teleterapia se evaluaron la sintomatología, el peso, el estado funcional y la calidad de vida mediante la aplicación del cuestionario de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), QLQ C-30<sup>28,29</sup>, a todas las pacientes, y los módulos específicos para cáncer cervicouterino (CX-24)<sup>30</sup> o endometrio (EN-24)<sup>31</sup> de acuerdo con el primario. Posteriormente se realizó la evaluación del grado de toxicidad gastrointestinal de acuerdo con la escala del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.03<sup>32</sup>, semanalmente, y se otorgó manejo médico u hospitalario (o ambos) en caso necesario.

**Tabla 1.** Características de las pacientes

		FODMAP n (%)	NOM n (%)	p
Edad promedio		46	43	0.8
Tumor primario				1
	Cérvix	10 (77)	10 (77)	
	I	1 (7)	1 (7)	
	II	5 (38)	5 (38)	
	III	4 (31)	4 (31)	
	Endometrio	3 (23)	3 (23)	0.54
	I	0 (0)	1 (7)	
	II	0 (0)	0 (0)	
	III	3 (23)	2 (15)	
ECOG				0.8
	0	2 (15)	3 (23)	
	1	8 (62)	8 (62)	
	2	3 (23)	2 (15)	
Comorbilidad				0.39
	Sí	3 (23)	5 (38)	
	No	10 (77)	8 (62)	
Cirugía previa para el tumor primario				0.68
	Sí	4 (31)	5 (38)	
	No	9 (69)	8 (62)	
Quimioterapia concomitante				0.65
	Sí	9 (69)	10 (77)	
	No	4 (31)	3 (23)	
Dosis de radioterapia				0.68
	50.4 Gy/28 fx	8 (62)	9 (69)	
	50 Gy/25 fx	5 (38)	4 (31)	
Volumen de bolsa intestinal que recibe 45 Gy > 195 cc				0.3
	Sí	13 (100)	12 (93)	
Volumen de recto que recibe 40 Gy > 60%				0.14
	Sí	13 (100)	11 (85)	
	No	0 (0)	2 (15)	
Seguimiento				1
	5 semanas	4 (31)	4 (31)	
	6 semanas	5 (38)	5 (38)	
	> 6 semanas	4 (31)	4 (31)	

ECOG: escala del Eastern Cooperative Oncology Group.

**Tabla 2.** Incidencia de toxicidad gastrointestinal según la dieta ( $p = 0.16$ )

Toxicidad	FODMAP n (%)	NOM n (%)
0	2 (15)	0 (0)
1, 2	11 (85)	10 (77)
3	0 (0)	3 (23)
4	0 (0)	0 (0)

**Tabla 4.** Apego a la dieta FODMAP

Cumplimiento	n (%)
Excelente	11 (85)
Regular	2 (15)
Desapego	0 (0)

**Tabla 3.** Tipo de toxicidad gastrointestinal y grado de presentación según la dieta

Toxicidad	Grado	FODMAP n (%)	NOM n (%)	p
Distensión	0	13 (100)	11 (86)	0.7
	1	0 (0)	0 (0)	
	2	0 (0)	1 (7)	
	3	0 (0)	1 (7)	
	4	0 (0)	0 (0)	
Dolor	0	7 (54)	8 (62)	0.6
	1	4 (31)	2 (15)	
	2	2 (15)	2 (15)	
	3	0 (0)	1 (7)	
	4	0 (0)	0 (0)	
Náusea	0	3 (23)	2 (15)	0.83
	1	8 (62)	7 (54)	
	2	2 (15)	3 (23)	
	3	0 (0)	1 (7)	
	4	0 (0)	0 (0)	
Vómito	0	6 (46)	7 (54)	0.78
	1	4 (31)	2 (15)	
	2	3 (23)	3 (23)	
	3	0 (0)	1 (7)	
	4	0 (0)	0 (0)	
Proctitis	0	10 (77)	10 (77)	1
	1	3 (23)	3 (23)	
	2	0 (0)	0 (0)	
	3	0 (0)	0 (0)	
	4	0 (0)	0 (0)	
Dolor rectal	0	10 (77)	10 (77)	0.87
	1	3 (23)	2 (15)	
	2	0 (0)	1 (7)	
	3	0 (0)	0 (0)	
	4	0 (0)	0 (0)	
Diarrea	0	5 (38)	4 (31)	0.43
	1	2 (15)	4 (31)	
	2	6 (46)	3 (23)	
	3	0 (0)	2 (15)	
	4	0 (0)	0 (0)	
Constipación	0	12 (93)	12 (93)	1
	1	1 (7)	1 (7)	
	2	0 (0)	0 (0)	
	3	0 (0)	0 (0)	
	4	0 (0)	0 (0)	

**Tabla 5.** Disminución de peso y ECOG al final de la teleterapia

	FODMAP	NOM	P
Disminución de peso	2.43 kg (SD ± 2.33)	3.12 kg (SD ± 3.17)	0.48
ECOG final	1.3 (SD ± 0.63)	1.3 (SD ± 0.63)	1
ECOG disminución	0.23 (SD ± 0.43)	0.61 (SD ± 0.5)	0.049

DE: desviación estándar; ECOG: escala del Eastern Cooperative Oncology Group.

**Tabla 6.** Promedios de puntajes de calidad de vida iniciales y finales, y cambios en los puntajes

		Inicial			Final			Cambio	
		FODMAP	NOM	p	FODMAP	NOM	p	FODMAP	NOM
QLQ C-30	Calidad de vida global	4.90	4.90	0.95	5.03	4.92	0.84	0.13	0.02
	Físico	1.58	1.64	0.76	1.58	1.76	0.17	0	0.12
	Rol	2.00	1.69	0.35	1.88	1.69	0.51	-0.12	0
	Emocional	1.86	2.09	0.47	1.57	1.53	0.86	-0.29	-0.56
	Social	1.92	1.57	0.34	1.80	2.00	0.58	-0.12	0.43
	Fatiga	2.15	1.99	0.60	2.40	2.09	0.22	0.25	0.10
	Náusea/vómito	1.80	1.69	0.80	2.00	1.76	0.43	0.20	0.07
	Dolor	1.96	1.96	1.00	1.92	1.61	0.31	-0.04	-0.35
	Disnea	1.46	1.46	1.00	1.38	1.54	0.45	-0.08	0.08
	Insomnio	1.92	1.85	0.94	1.85	1.69	0.64	-0.07	-0.16
	Pérdida apetito	2.15	1.46	0.69	2.15	2.23	0.83	0	0.77
	Constipación	2.00	2.15	0.72	1.46	1.54	0.74	-0.54	-0.61
	Diarrea	1.08	1.15	0.55	2.15	2.31	0.59	1.07	1.16
Dificultades financieras	2.46	1.92	0.18	2.54	1.92	0.09	0.08	0	
CX-24	Imagen corporal	1.39	1.63	0.46	1.73	1.76	0.94	0.34	0.13
	Actividad sexual	1.20	1.5	0.38	1.10	1.00	0.33	-0.10	-0.50
	Síntomas	1.89	1.67	0.49	1.41	1.85	0.01	-0.48	0.18
	Linfedema	1.10	1.10	1.00	1.00	1.00	1.00	-0.10	-0.10
	Neuropatía	1.60	1.50	0.79	1.50	1.40	0.77	-0.10	-0.10
	Menopausia	1.90	1.60	0.40	1.70	1.30	0.14	-0.20	-0.30
	Preocupación sexual	1.50	1.90	0.34	2.40	2.30	0.88	0.90	0.40
EN-24	Interés sexual	2.33	1.33	0.10	1.33	1.00	0.37	-1.00	-0.33
	Actividad sexual	2.00	1.33	0.37	1.00	1.00	1.00	-1.00	-0.33
	Linfedema	1.33	1.67	0.55	1.33	1.33	1.00	0	-0.34
	Síntomas urológicos	1.41	1.66	0.60	1.50	2.25	0.25	0.09	0.59
	Síntomas gastrointestinales	1.13	1.13	1.00	1.20	1.46	0.20	0.07	0.33
	Imagen corporal	1.33	1.67	0.67	1.00	1.33	0.37	-0.33	-0.34
	Dolor espalda/pelvis	1.00	1.33	0.37	1.33	1.00	0.37	0.33	-0.33
	Entumecimiento	1.33	1.67	0.51	1.33	1.33	1.00	0	-0.34
	Dolor muscular	1.00	1.33	0.67	1.33	1.00	0.67	0.33	-0.33
	Pérdida cabello	2.00	3.00	0.51	1.00	2.00	0.37	-1.00	-1.00
Cambios gusto	2.00	2.00	1.00	1.00	1.33	0.37	-1.00	-0.67	

**Tabla 7.** Análisis univariado de factores predictivos de toxicidad gastrointestinal de grado 3

	Razón de momios (IC 95%)	p
CACU	2.18 (0.17-27.00)	0.54
Endometrio	0.45 (0.03-5.78)	0.54
Etapa 1	0.83 (0.03-19.97)	0.91
Etapa 2	0.77 (0.06-9.88)	0.84
Etapa 3	2.8 (0.222-35.28)	0.42
Dieta FODMAP	0.11 (0.0052-2.39)	0.16
Dieta NOM	9 (0.41-194)	0.16
ECOG 0	0.48 (0.02-10)	0.64
ECOG 1	0.26 (0.02-3.4)	0.30
ECOG 2	13.33 (0.9-196)	0.05
Comorbilidad	1.41 (0.1-18.5)	0.79
Quimioterapia	0.7 (0.05-9.20)	0.79
Bolsa intestinal V45 > 195 cc	0.46 (0.01-13)	0.65
Recto V40 > 60%	0.09 (0.004-2.07)	0.13
Cirugía al primario	0.93 (0.07-11)	0.96
Dosis RT 50.4 Gy	4.51 (0.21-99.20)	0.33
Dosis RT 50 Gy	0.21 (0.10-4.70)	0.33

ECOG: escala del Eastern Cooperative Oncology Group; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Al final del tratamiento con teleterapia se evaluaron nuevamente la calidad de vida, el peso y la toxicidad gastrointestinal de las pacientes.

### Diseño del estudio

Se realizó un ensayo clínico prospectivo aleatorizado unicéntrico, asignándose mediante tablas de asignación aleatoria a las pacientes al grupo de dieta FODMAP o al grupo de dieta normal mexicana(NOM).

El estudio se diseñó para detectar una disminución del 80% de toxicidad gastrointestinal aguda de grado 1-2 en el grupo con dieta normal a un 25% de toxicidad gastrointestinal aguda de grado 1-2 en las pacientes con dieta FODMAP, con un valor alfa de 0.05 y un poder estadístico del 80%. Se planeó reclutar 13 pacientes por grupo, con un total de 26 pacientes.

## RESULTADOS

### Características de las pacientes

Se reclutaron 26 pacientes de agosto a octubre de 2016 en el Centro Médico Nacional del Noreste que aceptaron participar en el estudio. Las características de las pacientes asignadas a cada tipo de dieta se presentan en la [tabla 1](#).

### Toxicidad

Los resultados del grado máximo de toxicidad gastrointestinal presentada por las pacientes de acuerdo con el tipo de dieta asignada se presentan en la [tabla 2](#).

La [tabla 3](#) muestra la incidencia según el tipo y el grado de toxicidad presentados por las pacientes de acuerdo con la dieta asignada. En ambos grupos, la toxicidad gastrointestinal más común fue la náusea, seguida del vómito (54% vs. 46%) y la diarrea (62% vs. 69%). No se presentaron eventos de toxicidad gastrointestinal de grado 3 en el grupo de dieta FODMAP.

### Apego a la dieta FODMAP

Se consideró como apego excelente a la dieta cuando se obtuvo un puntaje de seguimiento de la dieta mediante la escala tipo Likert superior al 75% en el 50% o más de las semanas evaluadas; si este porcentaje era del 50-75% se consideró regular, y por debajo del 50% se consideró desapego. En la [tabla 4](#) se reportan los datos del apego a la dieta FODMAP.

El apego excelente a esta dieta no tuvo una asociación significativa para la prevención del desarrollo de toxicidad gastrointestinal en cualquier grado, con una razón de momios de 0.93 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.93-11.77; p = 0.96).

### Pérdida de peso y estado funcional

En la [tabla 5](#) se reportan la disminución de peso durante el tratamiento y la disminución del estado funcional ECOG al final del tratamiento, con un mayor deterioro del estado funcional en las pacientes asignadas al grupo de dieta NOM respecto a la dieta FODMAP.

## Calidad de vida

Los promedios de los puntajes iniciales y finales obtenidos en el test de calidad de vida general EORTC QLQ C-30 y el específico para cáncer de endometrio EN-24 no tuvieron diferencias significativas; sin embargo, en el test específico para cáncer cervicouterino se observó una diferencia significativa, con una menor presencia de síntomas en el cuestionario final de las pacientes asignadas a la dieta FODMAP. Los resultados se presentan en la [tabla 6](#).

## Factores que influyen en la toxicidad gastrointestinal

No se observaron factores que tuvieran una influencia significativa en la presentación de toxicidad gastrointestinal de grado 3 en el análisis univariado ([Tabla 7](#)).

## DISCUSIÓN

La incidencia de toxicidad gastrointestinal en las pacientes tratadas con teleterapia pélvica ha sido reportada previamente en valores que van del 70 al 90% para los grados 1 y 2, y del 3 al 9% para los grados 3 y 4. En lo que corresponde a nuestro estudio, observamos una incidencia de toxicidad de grado 1 y 2 similar, con un 77 y un 85% para las dietas FODMAP o NOM, respectivamente. Por otra parte, la incidencia de toxicidad gastrointestinal de grado 3 fue superior a la reportada en la literatura, presentándose todos los eventos de este grado en el grupo de dieta NOM, correspondiendo al 11% del total de las pacientes y al 23% de las pacientes asignadas a este grupo de dieta. Asimismo, el tipo de toxicidad presentada por las pacientes corresponde a lo observado en otros estudios, siendo las principales toxicidades las náuseas, los vómitos y la diarrea, todas superiores en el grupo de dieta NOM.

La mayor incidencia de toxicidad gastrointestinal en el grupo de dieta NOM se acompañó de una mayor pérdida ponderal promedio en estas pacientes (2.43 vs. 3.12 kg) y un mayor deterioro promedio en el estado funcional de acuerdo con el ECOG al final del tratamiento (0.61, desviación estándar [DE]: 0.5, vs. 0.23 [DE: 0.43]), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.049$ ). Asimismo, las pacientes con cáncer cervicouterino que se asignaron a este grupo tuvieron una mayor sintomatología al final del tratamiento, según el cuestionario de calidad de vida específico CX-24 (1.41 vs. 1.85;  $p = 0.01$ ).

Es por esto que, a pesar de no haberse logrado una disminución estadísticamente significativa de la toxicidad gastrointestinal con la dieta FODMAP, la gravedad de esta fue menor en este grupo de pacientes y se acompañó de superioridad en algunos aspectos de la calidad de vida en las pacientes con cáncer cervicouterino, y menor pérdida ponderal durante el tratamiento.

Por otra parte, la alta tasa de apego excelente a la dieta FODMAP (85%) la coloca como una herramienta que se puede realizar sola o en conjunto con las demás medidas llevadas a cabo para disminuir la toxicidad gastrointestinal, y que además, al no requerir de recursos ni infraestructura específica, puede ser implementada en cualquier centro.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, la implementación de una dieta FODMAP durante el tratamiento con teleterapia pélvica es una medida de bajo costo y alto apego, que disminuye el deterioro del estado funcional y la sintomatología al final del tratamiento en pacientes con cáncer cervicouterino. Es necesario un seguimiento a largo plazo de las pacientes para evaluar su impacto en la toxicidad crónica, y realizar un estudio con un mayor número de pacientes diseñado para evaluar la disminución de la toxicidad grave durante la teleterapia (grado 3-4), para establecer su papel en este escenario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. Globocan 2012 v1.0. Cancer incidence and mortality worldwide. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. IARC Cancer Base No. 11.
2. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México, SSA, 2011.
3. Barton M. Review of optimal radiotherapy utilization rates. Australia: Ingham Institute for Applied Medical Research; 2013. 6: p. 61-88; 26: p. 464-513.
4. Delaney G. Estimation of an optimal radiotherapy utilization rate for gynecologic carcinoma: part I. Malignancies of the cervix, ovary, vagina and vulva. *Cancer*. 2004;101:671.
5. Delaney G. Estimation of an optimal radiotherapy utilization rate for gynecologic carcinoma: part II. Carcinoma of the endometrium. *Cancer*. 2004;101:682.
6. Nout RA. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2010;375:816-23.
7. Andreyev HJN. Does acute gastrointestinal toxicity during radical pelvic radiotherapy predict late gastrointestinal toxicity? A study using the IBDQ and a Vaizey score, more sensitive measures of radiotherapy-induced toxicity than the RTOG or LENT SOM scales. *NCRI Cancer Conferences*; 2008. Abstract.
8. Andreyev HJN. Gastrointestinal problems after pelvic radiotherapy: the past, the present and the future. *Clin Oncol*. 2007;19:790-9.
9. Sher ME, Bauer J. Radiation-induced enteropathy. *Am J Gastroenterol*. 1990;85:121-8.
10. Letschert JG. The volume effect in radiation-related late small bowel complications: results of a clinical study of the EORTC Radiotherapy Cooperative Group in patients treated for rectal carcinoma. *Radiother Oncol*. 1994;32:116.
11. Loudice TA. Effects of abdominal surgery on the development of radiation enteropathy. *Gastroenterol*. 1977;73:1093.
12. A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Atlas. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2012;83:e353-62.
13. Hymel R, Jones GC, Simone CB 2nd, et al. Whole pelvic intensity-modulated radiotherapy for gynecological malignancies: a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;94:371-9.
14. Wiesendanger-Wittmer EM. Systematic review of the role of a belly board device in radiotherapy delivery in patients with pelvic malignancies. *Radiother Oncol*. 2012;102:325-34.
15. DeLuca FR, Ragins H. Construction of an omental envelope as a method of excluding the small intestine from the field of postoperative irradiation to the pelvis. *Surg Gynecol Obstet*. 1985;160:365-6.
16. Zimmerer T, Böcker U, Wenz F, et al. Medical prevention and treatment of acute and chronic radiation induced enteritis - is there any proven therapy? A short review. *Z Gastroenterol*. 2008;46:441-8.
17. Henson CC. Nutritional interventions for reducing gastrointestinal toxicity in adults undergoing radical pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(11):CD009896.
18. Stacey R. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013;0:1-15.
19. Wedlake LJ. Systematic review: the efficacy of nutritional interventions to counteract acute gastrointestinal toxicity during therapeutic pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:1046-56.

20. Wedlake LJ. Small bowel bacterial overgrowth and lactose intolerance during radical pelvic radiotherapy: an observational study. *Eur J Cancer*. 2008;44:2212-7.
21. Wedlake L. Small bowel bacterial overgrowth and lactose intolerance during radical pelvic radiotherapy: an observational study. *Eur J Cancer*. 2008;44:2212.
22. Gibson PR. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:252-8.
23. Staudacher HM. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet*. 2011;24:487-95.
24. Khan MA. Low-FODMAP diet for irritable bowel syndrome: is it ready for prime time? *Dig Dis Sci*. 2015;60:1169-77.
25. Halmos EP. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut*. 2015;64:93-100.
26. Gearty RB. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease - a pilot study. *J Crohns Colitis*. 2009;3:8-14.
27. Prince AC, Myers CE, Joyce T, et al. Fermentable carbohydrate restriction (low FODMAP diet) in clinical practice improves functional gastrointestinal symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:1129-36.
28. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, et al., on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3rd ed. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
29. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:365-76.
30. Greimel ER, Kuljanic Vlasic K, Waldenstrom AC, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life Questionnaire Cervical Cancer Module: EORTC QLQ-CX24. *Cancer*. 2006;14:1812-22.
31. Greimel E, Nordin A, Lancelley A, et al. Psychometric validation of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module (EORTC QLQ-EN24). *Eur. J Cancer*. 2011;47:183-90.
32. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03. June 14, 2010.



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

www.gamo-smeo.com



ARTÍCULO ORIGINAL

## Disparidad en características del cáncer de mama en México

Heriberto Medina-Franco<sup>1,\*</sup> y Patricia Gaona-Luviano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía Oncológica; <sup>2</sup>Servicio de Ginecología. Hospital Médica Sur, Ciudad de México, México

Recibido el 6 de diciembre de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017  
Disponible en Internet el 4 de agosto de 2017

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;  
Epidemiología;  
Disparidades en  
atención a la salud

**Resumen** **Introducción:** No hay datos de las características epidemiológicas del cáncer de mama en pacientes atendidas en medio privado en México. **Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de mujeres atendidas en un centro privado de tercer nivel de la Ciudad de México, de 2001 a 2016, y se realizó una comparación con datos del Instituto Nacional de Cancerología (InCan). **Resultados:** Se incluyeron 240 pacientes con una mediana de edad de 52 años. El subtipo histológico más común fue el carcinoma ductal y la mayoría correspondieron al inmunofenotipo luminal. El tumor se detectó mediante escrutinio radiológico en el 34%, y en el 41.7% de los casos el tumor se diagnosticó *in situ* o en etapa I, comparado con la serie del InCan, donde el 48% son etapas III y IV ( $p < 0.01$ ). De los casos detectados por autopalpación, la mitad tenían metástasis ganglionares, frente al 7% en los casos detectados por escrutinio ( $p < 0.001$ ). En el 60% se realizó cirugía conservadora y en el 13% mastectomía con reconstrucción inmediata. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años supera el 90%. **Conclusiones:** La epidemiología del cáncer de mama coincide con las estadísticas del InCan. Existe una diferencia significativa en las etapas clínicas de presentación, atribuida a la disparidad en el acceso al escrutinio. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [herimd@hotmail.com](mailto:herimd@hotmail.com) (H. Medina-Franco)

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es uno de los tumores más frecuentes y con gran impacto en la mortalidad general en el mundo, y representa un problema de salud pública en nuestro país. De acuerdo con un análisis reciente de las estadísticas de GLOBOCAN, la tasa de mortalidad por cáncer de mama en México se ha incrementado en las últimas décadas, en contraste con un descenso en la tasa de mortalidad por esta neoplasia en los países europeos<sup>1</sup>. En México es el tumor maligno más frecuente en las mujeres desde 2007, cuando sobrepasó al cáncer cervicouterino. De acuerdo con GLOBOCAN 2012, la tasa de incidencia nacional es de 35.35/100,000, superior a la de 27.2 reportada en 2008<sup>2</sup>. A diferencia de los países desarrollados, en los cuales se realiza el diagnóstico en etapas iniciales, en los países en vías de desarrollo la mayor parte de los diagnósticos se realizan en etapas avanzadas, con un importante impacto negativo en la posibilidad de curación<sup>3</sup>. Una de las razones del retraso en el diagnóstico es consecuencia de las dificultades para el acceso a la detección<sup>4</sup>. Además del diagnóstico tardío, se han reportado otras particularidades en la epidemiología del cáncer de mama en nuestro país, como lo es la presentación a edades más tempranas que en los países desarrollados, lo que conlleva un mayor impacto en la salud pública nacional, ya que afecta prioritariamente a mujeres en edad productiva<sup>5</sup>. Por otra parte, se han reportado aun dentro de los países desarrollados diferencias significativas tanto en la detección como en el tratamiento del cáncer de mama debido a factores sociodemográficos y económicos, con un impacto directo en la mortalidad<sup>6,7</sup>. En los países en vías de desarrollo, las brechas en la detección y la calidad de atención en salud son más amplias que en los países desarrollados, y México no es la excepción. No hay reportes de las características epidemiológicas y clínicas del cáncer de mama atendido en el medio privado en nuestro país. El objetivo del presente trabajo es describir las características epidemiológicas, clínicas y de manejo de las pacientes con cáncer de mama atendidas en la práctica de uno de los autores (HMF) en un hospital privado de tercer nivel de la Ciudad de México, y comparar dichas características con las reportadas por centros públicos de tercer nivel de nuestro país (Instituto Nacional de Cancerología [InCan]), haciendo énfasis en la importancia del escrutinio para la detección temprana de esta neoplasia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama (se incluyeron tumores filodes) atendidas por uno de los autores (HMF), del 1 de enero de 2001 al 30 de junio de 2016, en un hospital privado de tercer nivel de Ciudad de México. Se excluyeron pacientes atendidas con fines exclusivamente paliativos, o que recibieran atención de primera o segunda opinión, pero cuyo tratamiento se realizara en otra institución o por otro médico. Se registraron variables demográficas, antecedentes hereditarios, características clínicas y radiológicas, así como variables histopatológicas y quirúrgicas. Se realizaron estadística descriptiva y comparación de variables categóricas con las pruebas de ji al cuadrado y exacta de

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de las pacientes con cáncer de mama (n = 240)

Característica	
Edad (años)	Media: 54.73 ( $\pm$ 14.09) Mediana: 52 (rango: 28-99)
Antecedentes familiares	26.7%
Hermana	15.62%
Madre	25.0%
Hija	6.25%
Tía materna	15.62%
Abuela materna	6.25%
Abuela paterna	6.25%
Método de detección	
Escrutinio	34.2%
Médico	4.2%
Paciente	61.7%
<i>Lateralidad</i>	
Bilateral	1.7%
Derecha	43.3%
Izquierda	55.0%
Tamaño del tumor (cm)*	Media: 2.31 ( $\pm$ 1.5) Mediana: 1.57 (rango: 0.5-11)
Estadio clínico (AJCC) <sup>†</sup>	
0	18.3%
I	35.8%
IIA	28.3%
IIB	9.2%
IIIA	1.7%
IIIB	1.7%
IIIC	1.7%
IV	2.5%

\*Cánceres invasores. <sup>†</sup>Se excluyen tumores filodes.

Pearson, y comparación de medias con t de Student. Las curvas de supervivencia se construyeron con el método de Kaplan y Meier. Toda la estadística se realizó con el programa SPSS en su versión 20.0. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Se incluyeron 240 pacientes en el periodo de estudio, con una edad media de 54.73 años ( $\pm$  14.09) y una mediana de 52 años (rango: 28-99). El 26.7% de las pacientes contaban con antecedentes familiares directos de cáncer de mama u ovario, siendo el mayor número de familiares afectados una paciente con dos hermanas y su hija con cáncer de mama, en la cual se corroboró mutación deletérea en el gen BRCA1. La distribución del tumor según la lateralidad fue igual, con un discreto predominio del lado izquierdo, y en el 1.7% de los casos el cáncer se presentó en forma bilateral. El método de detección del tumor fue mediante escrutinio radiológico en el 34.2%, por exploración física por parte del médico en el 4.2% y por la propia paciente mediante palpación de una masa en el 61.7%. El tamaño promedio del tumor en los cánceres invasores fue de 2.31 cm, con una mediana de

**Table 2.** Histopathologic characteristics (n = 240)

Característica	
Tipo de tumor	
Ductal infiltrante	59.16%
Ductal <i>in situ</i>	15.83%
<i>In situ</i> con microinvasión	2.5%
Lobulillar infiltrante	10.0%
Mucinoso	2.5%
Apocrino	0.8%
Tubular intraquistico	0.8%
Mixto	0.8%
Filodes benigno	3.3%
Filodes maligno	0.8%
Grado*	
1	10.0%
2	58.3%
3	26.7%
Tipo molecular†	
Luminal A	44.3%
Luminal B	35.05%
HER puro	7.2%
Triple negativo	12.4%
No identificado	1.0%

\*Excluyendo filodes. †Solo cánceres invasores (n = 194).

**Tabla 3.** Tipo de cirugía y etapificación postoperatoria

Tipo de cirugía	
Conservadora	60.0%
Mastectomía (total o radical modificada)	20.0%
Mastectomía conservadora de piel con reconstrucción inmediata	13.33%
No cirugía	5.0%
Biopsia quirúrgica	0.8%
Limpieza no resectiva	0.8%
Estado ganglionar posquirúrgico	
N0	56.7%
N1	29.9%
N2	8.2%
N3	4.1%
Estadio histopatológico posquirúrgico (AJCC)*	
0	14.2%
I	27.5%
IIA	25.0%
IIB	16.7%
IIIA	5.0%
IIIB	2.5%
IIIC	3.3%
IV	2.5%

\*Se excluyen tumores filodes.

1.57 (0.5-11 cm). Clínicamente, el 17.5% de las pacientes se presentaron con afección ganglionar y el 2.5% con metástasis a distancia. Otras características demográficas y de etapificación se muestran en la [tabla 1](#).

En relación con el tipo histológico, predominó el carcinoma ductal infiltrante, con un 59.16% de los casos, seguido por el carcinoma ductal *in situ* con un 15.83%. Otros tipos histológicos se muestran en la [tabla 2](#). El grado histológico predominante fue el 2 (58.3%). La mayoría de las pacientes con cánceres invasores (n = 194) tuvieron positividad para receptores de estrógenos (81.4%) y progesterona (75.3%), con una minoría de sobreexpresión de HER2 (19.6%); en ocho casos (4.2%) no se conoce el estado de HER2. El Ki-67 se determinó en 176 casos (90.7%), con una mediana de 20 (2-90%). El tipo molecular predominante fue luminal A (44.3%) ([Tabla 2](#)).

En cuanto al tratamiento, el 12.5% de las pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante. Se realizó cirugía conservadora en el 60% de las pacientes, y en el 5% de ellas no se realizó cirugía resectiva, ya fuera por enfermedad metastásica o por edad muy avanzada de la paciente. El tipo de cirugía se muestra en la [tabla 3](#). Posterior a la cirugía se documentó enfermedad metastásica en los ganglios axilares en el 43.3% de los casos de cánceres invasores. El estadio histopatológico después de la cirugía se muestra en la [tabla 3](#). En el posoperatorio, el 94.4% de las pacientes tratadas con cirugía conservadora recibieron radioterapia adyuvante de acuerdo con las guías internacionales, mientras que el 7.5% de las pacientes tratadas con mastectomía también recibieron radioterapia, ya fuera por tener un tamaño del tumor mayor de 5 cm o por la presencia de más de tres ganglios positivos en la axila. Todas las pacientes con receptores hormonales positivos recibieron bloqueo hormonal, predominantemente con letrozol en las posmenopáusicas (89.9%) y tamoxifeno en las premenopáusicas y en el 10% de las posmenopáusicas. Del grupo de pacientes con cánceres invasores (n = 194), el 46.4% recibieron quimioterapia, adyuvante o como tratamiento de la enfermedad metastásica (2.5%), mientras que el 10.3% recibieron trastuzumab por sobreexpresión de HER2.

Con una mediana de seguimiento de 36 meses (rango: 1-172) se presentaron 14 recurrencias (7.2% de pacientes con cánceres invasores), siendo cuatro de ellas locales, cuatro regionales, dos sistémicas, y cuatro regionales y sistémicas al mismo tiempo. La supervivencia libre de enfermedad fue del 93% y la supervivencia global fue del 96%.

Se realizó un análisis de las características del tumor de los cánceres invasores detectados mediante escrutinio y de los detectados por la paciente. En este último grupo se incluyeron los detectados mediante examen médico, ya que representan una proporción muy baja (4.2%). Se identificaron como estadísticamente significativos, a favor del grupo detectado mediante escrutinio, el menor tamaño del tumor, la ausencia de ganglios axilares afectados y el menor estadio clínico de acuerdo al American Joint Committee on Cancer (AJCC) ([Tabla 4](#)). No se encontraron diferencias en la edad ni en el tipo de cirugía (mastectomía vs. conservadora) según el método de detección. Otro hallazgo fue la diferencia significativa en el tamaño tumoral de acuerdo con el grado histológico: el promedio del tamaño de los tumores de grado 2 fue de  $1.97 \pm 0.97$  cm, frente a  $3.26 \pm 2.31$  cm en los de grado 3 ( $p = 0.0001$ ).

**Tabla 4.** Características demográficas e histopatológicas según el método de detección

Edad (años)	Escrutinio	53.24 ± 11.32	p = 0.07
	Paciente/médico	55.51 ± 15.34	
Tamaño tumoral (cm)	Escrutinio	1.19 ± 0.40	p = 0.0001
	Paciente/médico	2.80 ± 1.63	
Ganglios positivos	Escrutinio	7.3%	p = 0.0001
	Paciente/médico	48.71%	
Cirugía conservadora	Escrutinio	75.6%	p = 0.105
	Paciente/médico	60.56%	
Estadio	Escrutinio	Paciente/médico	
	(34.1%)	(65.9%)	
0	38.5%	1.3%	
I	46.2%	19.0%	
II	10.2%	58.0%	
III	2.5%	15.2%	
IV	0	3.8%	p = 0.0001

Por otra parte, se realizó una comparación de los datos de las pacientes atendidas en el medio privado con la experiencia en cáncer de mama en la era del Seguro Popular (2007-2013), datos de 3109 casos publicados por Mohar, et al.<sup>8</sup> del InCan de Ciudad de México. De acuerdo con los datos publicados, la mediana de edad fue de 50.9 años, sin diferencia con los 52 años de nuestro estudio. Asimismo, más del 80% correspondió a carcinoma canalicular, sin diferencia significativa con el 77.5% en nuestra serie (cuando se combinan el carcinoma canalicular infiltrante, el carcinoma *in situ* y el carcinoma ductal *in situ* con microinvasión). En relación con el inmunofenotipo, en ambas series predomina el luminal, si bien se documentó una diferencia significativa: el 79.35% en nuestra serie y el 58.1% en la del InCan ( $p < 0.05$ ). En forma correspondiente, en nuestra serie hubo una menor frecuencia del subtipo HER puro que en la serie del InCan (7.2 y 21.9%, respectivamente;  $p < 0.05$ ) y de triple negativo (12.4 y 17.2%, respectivamente), si bien en este último caso la diferencia no fue estadísticamente significativa. La principal diferencia entre ambas series radica en la etapa de presentación de los tumores. Aunque en la serie del InCan no se especifica el método de detección del tumor (escrutinio o detectado por la paciente o el médico), las etapas de presentación son significativamente más avanzadas que en nuestra serie. Así, la etapa 0, o carcinoma *in situ*, representó solo el 1.9% de los casos en la serie del InCan, mientras que en la nuestra supuso el 14.2% ( $p < 0.05$ ); no se encontraron diferencias significativas en etapa I: 21.6 frente a 27.5% en las series del InCan y la presente, respectivamente, pero sí en la etapa II, más frecuente en nuestra serie (41.7 vs. 29.2% en la serie del InCan), y una frecuencia significativamente menor de etapas III (10.8 vs. 34.5%) y IV (3.8 vs. 13.5%) ( $p < 0.05$ ) en nuestra serie.

## DISCUSIÓN

El cáncer de mama es la primera neoplasia maligna en las mujeres en México, y al igual que en otros países de Lati-

noamérica suele presentarse en etapas avanzadas con una elevada mortalidad asociada<sup>9</sup>. Existen datos muy limitados de las características epidemiológicas, clínicas, histopatológicas y quirúrgicas del cáncer de mama atendido en el medio privado, donde en general se cuenta con un mayor acceso tanto al escrutinio como a los mejores tratamientos disponibles. La mayoría de las series en nuestro país provienen de grandes instituciones públicas de salud, como lo es el InCan. En la presente serie encontramos que la edad de las pacientes no difiere de la edad de las atendidas en el InCan, y se corrobora con lo ya publicado en otras series, en las que se ha establecido que, en promedio, el cáncer de mama en nuestro país se presenta hasta una década más temprano que en los EE.UU. y en Europa<sup>5,10</sup>. El tipo histológico, canalicular infiltrante, no es diferente de lo reportado por series nacionales e internacionales, pero el inmunofenotipo sí fue significativamente diferente, en particular con una menor proporción de los subtipos más agresivos, a saber, HER2 puro y triple negativo, si bien en este último caso la diferencia no fue estadísticamente significativa en relación a la serie del InCan (12 vs. 17%). Sin embargo, en otra serie de la misma institución de 2074 mujeres hispanas tratadas de 1998 a 2008, la prevalencia del cáncer de mama triple negativo fue del 23.1%, asociado principalmente con edad joven, estado premenopáusico, alto grado histológico y enfermedad más avanzada<sup>11</sup>. La menor frecuencia en nuestra serie de cánceres agresivos se ve reflejada asimismo en la menor frecuencia de tumores de alto grado en comparación con la serie del InCan (26.7 vs. 46.8%).

La principal diferencia entre nuestra serie y la del InCan y otros hospitales públicos nacionales y de Latinoamérica es la etapa de presentación de la enfermedad. En un estudio realizado entre 138 oncólogos mexicanos, se reportó que el 58% de los casos nuevos de cáncer de mama diagnosticados se presentan en etapas III y IV<sup>12</sup> (48% en la serie del InCan y 13.3% en la nuestra). Una posible explicación para la diferencia en las etapas al momento de la presentación no es solo la disparidad en la disponibilidad de los servicios de salud, específicamente el escrutinio en población abierta,

sino que, al menos en parte, al ser la presente una serie quirúrgica, existe un sesgo de referencia con tendencia a presentarse al cirujano en etapas más tempranas que al oncólogo médico o a una institución nacional de salud.

Otra diferencia significativa es que, en el citado estudio del InCan<sup>12</sup>, el 63% de las pacientes son sometidas a mastectomía, comparado con el 60% de cirugía conservadora en nuestra serie, y el 13.3% de las pacientes, si bien se someten a mastectomía, son reconstruidas de forma inmediata. La razón principal de presentación en etapas avanzadas es el escaso acceso al escrutinio por parte de la población general, lo cual se encuentra en franco contraste con la población atendida en el medio privado, donde el 34% se detectan por este método; sin embargo, continúa existiendo una mayoría que aun con acceso a los servicios de salud se sigue detectando por parte de la paciente, generalmente en etapas avanzadas. El principal efecto del escrutinio es la reducción en la frecuencia de cánceres avanzados. En un estudio sueco, una reducción de más del 20% de cánceres avanzados se traduce en una reducción del 28% en la mortalidad por cáncer de mama en las mujeres invitadas a escrutinio<sup>13</sup>. En nuestra serie, es evidente que en las mujeres detectadas mediante escrutinio el 84.7% presentaron etapas tempranas (estadios 0 y I), mientras el 77% de las mujeres cuya neoplasia se detectó por autopalpación o exploración físico por parte del médico esta se encontraba en etapas avanzadas (estadios II, III y IV). Los mecanismos propuestos mediante los cuales el escrutinio reduce la mortalidad por cáncer de mama son la detección de tumores más pequeños, con ganglios negativos y con menor grado tumoral<sup>14</sup>. En nuestra serie, cuando se realizó la comparación de pacientes diagnosticadas mediante escrutinio y pacientes cuya neoplasia se detectó por autopalpación se encontraron diferencias significativas en tamaño del tumor (media: 1.19 vs. 2.80;  $p = 0.0001$ ), ganglios axilares positivos (7.3 vs. 48.7%;  $p = 0.0001$ ) y tamaño del tumor de acuerdo con el grado: el promedio de tamaño en los tumores de grado 2 fue de  $1.97 \pm 0.97$ , y en los de grado 3 fue de  $3.26 \pm 2.31$  cm ( $p = 0.0001$ ). Es evidente que la detección por autopalpación no es útil para el diagnóstico en etapas tempranas, ya que cuando esto ocurre el tumor mide en promedio 2.8 cm y casi la mitad de las pacientes tendrán metástasis en los ganglios axilares.

La principal fortaleza de la presente serie es que representa la práctica de un solo cirujano (HMF) en una misma institución, sin variabilidad en los criterios tanto de diagnóstico como de tratamiento. Las diferencias en las etapas al diagnóstico se deben fundamentalmente a las disparidades en la disponibilidad de los servicios de salud, situación muy prevalente en América Latina y otros países en vías de desarrollo, pero también ya reportada en los EE.UU.<sup>15,16</sup>, Europa<sup>6,17</sup> y otros países del mundo. De hecho, se ha realizado un análisis de las estadísticas de GLOBOCAN que demuestra que la mortalidad por cáncer de mama está directamente asociada al Índice de Desarrollo Humano<sup>18</sup>, siendo una de las razones la detección tardía, agravada por la falta de disponibilidad de los mejores tratamientos. La principal debilidad de la presente serie es el tamaño de la muestra, que puede no ser representativo de toda la práctica privada nacional, por lo cual se requieren estudios prospectivos con una muestra representativa de dicha población.

En conclusión, en una muestra de pacientes atendidas en un hospital de tercer nivel con acceso a todos los recursos de diagnóstico y tratamiento, la presentación del cáncer de mama se da a la misma edad que en el ámbito nacional, con una menor proporción de tumores con inmunofenotipo agresivo y, sobre todo, con un diagnóstico en etapas más tempranas de la enfermedad, lográndose conservar la mama en una proporción significativa de las pacientes y con una excelente supervivencia a largo plazo. La inequidad al acceso de los servicios de salud es una situación que debe resolverse en instancias gubernamentales.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos no tener conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, et al. International variation in female breast cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24:1495-506.
- Medina-Franco H, Ramírez-Ramírez LA. Cáncer de mama invasor. En: Medina-Franco H, editor. *Oncología clínica: manual para médicos no oncólogos.* México: Pydesa; 2012. p. 387-400.
- Arce-Salinas C, Lara-Medina F, Alvarado-Miranda A, et al. Evaluación del tratamiento del cáncer de mama en una institución del tercer nivel con el Seguro Popular, México. *Rev Invest Clin.* 2012;64:9-16.
- Lozano-Ascencio R, Gómez-Dantés H, Lewis S, et al. Tendencia del cáncer de mama en América Latina y El Caribe. *Sal Pub Mex.* 2009;51(Supl 2):S147-56.
- Rodríguez-Cuevas S, Macías MCG, Labastida AS. Cáncer de mama en México. ¿Enfermedad de mujeres jóvenes? *Ginec Obstet Mex.* 2000;68:185-90.
- Lundqvist A, Andersson E, Ahlberg I, et al. Socioeconomic inequalities in breast cancer incidence and mortality in Europe – a systematic review and meta-analysis. *Eur J Public Health.* 2016;1:1-10.
- Kuo TM, Mobley LR. How generalizable are the SEER registries to the cancer populations of the USA? *Cancer Causes Control.* 2016;27:1117-26.
- Mohar A, Reynoso N, Villarreal-Garza C, et al. Cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología. *Experiencia del Seguro Popular 2007-2013.* *Rev Mex Mastol.* 2015;5:6-11.
- Justo N, Wilking N, Jönsson B, et al. A review of breast cancer care and outcomes in Latin America. *Oncologist.* 2013;18:248-56.
- Villarreal-Garza C, Águila C, Magallanes-Hoyos MC, et al. Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden. *Oncologist.* 2013;18(Suppl):26-34.
- Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients. *Cancer.* 2011;117:3658-69.
- Chavarri-Guerra Y, St Louis J, Liedke PE, et al. Access to care issues adversely affect breast cancer patients in Mexico: oncologist' perspective. *BMC Cancer.* 2014;14:658.
- Tabar L, Yen AM, Wu WY, et al. Insights from the breast cancer screening trials: how screening affects the natural history of breast cancer and implications for evaluating service screening programs. *Breast J.* 2015;21:13-20.
- Tabar L, Dean PB. A new era in the diagnosis and treatment of breast cancer. *Breast J.* 2010;16(Suppl 1):S2-4.
- Nguyen BC, Alawadi ZM, Roife D, et al. Do socioeconomic factors and race determine the likelihood of breast-conserving surgery? *Clin Breast Cancer.* 2016;16:e93-7.
- Sabatino SA, Thompson TD, Guy GP Jr, et al. Mammography use among Medicare beneficiaries after elimination of cost sharing. *Med Care.* 2016;54:394-9.
- Li R, Daniel R, Rachet B. How much do tumor stage and treatment explain socioeconomic inequalities in breast cancer survival? Applying causal mediation analysis to population-based data. *Eur J Epidemiol.* 2016;31:603-11.
- Ghoncheh M, Mirzaei M, Salehiniya H. Incidence and mortality of breast cancer and their relationship with the human development index (HDI) in the World in 2012. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16:8439-43.



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

www.gamo-smeo.com



ARTÍCULO ORIGINAL

## Impacto de un protocolo de prevención y atención de mucositis oral en pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico

Carlos Ávila-Sánchez\*, Jessica Paola Purizaca-Bazán, Georgina Félix-Bermúdez, María Andrea Ellis-Irigoyen, María de Lourdes Vega-Vega y Gabriela Escamilla-Asiáin

Hospital Infantil Teletón de Oncología (HITO), Querétaro, Qro., México

Recibido el 25 de octubre de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017  
Disponible en Internet el 4 de agosto de 2017

### PALABRAS CLAVE

Mucositis oral;  
Cáncer infantil;  
Protocolo de cuidado oral

**Resumen** **Introducción:** La mucositis oral (MO) es una complicación frecuente asociada al tratamiento oncológico, y puede ir desde un grado leve a uno grave. Hasta el 80% de los niños sometidos a quimioterapia experimentarán algún grado de MO, que puede llegar a incrementar la mortalidad hasta en un 40% en los casos graves. Aunque la incidencia de MO difiere de acuerdo con el tipo de cáncer y el régimen de tratamiento, los niños con neoplasias hematológicas experimentan una incidencia y una prevalencia mayores que aquellos niños con diagnóstico de tumores sólidos. De acuerdo con lo anterior, la MO llega a representar una causa importante en la reducción de dosis común protocolizada y por lo tanto un retraso en el tratamiento, por lo que este trabajo analiza el impacto que se ha tenido en la prevención y el tratamiento oportuno de la MO, además de contribuir a estadísticas nacionales que aún no se encuentran reportadas. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo y descriptivo de 157 pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico atendidos durante el periodo de septiembre de 2014 a junio de 2016 con riesgo de presentar un evento de MO durante su etapa de tratamiento. **Resultados:** La presentación de MO fue del 21.6% y la prevalencia anual fue del 2.6%, del total de 1731 valoraciones. **Conclusiones:** Nuestros resultados son prometedores y se propone ampliar el tamaño de la muestra, así como la perspectiva de colaboración con otras instituciones, para promover un protocolo estandarizado del cuidado bucal en niños con diagnóstico oncológico. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [avila@hospitalteleton.org.mx](mailto:avila@hospitalteleton.org.mx) (C. Ávila-Sánchez)

## INTRODUCCIÓN

Los problemas oncológicos se caracterizan por una desregulación de la proliferación celular, con un aumento de la misma y disminución de la apoptosis. Los tratamientos antineoplásicos convencionales se dirigen, por tanto, a bloquear esta proliferación. Sin embargo, la acción de la quimioterapia y la radioterapia no es específica, por lo que en el contexto de tratamientos antineoplásicos es frecuente observar daños a tejidos que en condiciones fisiológicas tienen altas tasas de replicación celular, ya que actúan sobre las células en la fase multiplicativa. Entre ellos destaca la toxicidad en las mucosas oral y gastrointestinal, produciendo lesiones como la mucositis.

La mucositis oral (MO) es una reacción tóxica inflamatoria aguda y grave que afecta a todo el tracto gastrointestinal, desde la mucosa orolabial hasta la anogenital, secundaria a la toxicidad de los tratamientos antineoplásicos como la radioterapia, la quimioterapia o el acondicionamiento para el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) empleados en las enfermedades oncohematológicas. Dicha inflamación puede progresar hasta formar úlceras confluentes, disminuyendo la calidad de vida del paciente debido al dolor, la malnutrición, el retraso en la administración del tratamiento, el riesgo de una infección potencialmente mortal, las largas estancias hospitalarias y el costo del tratamiento<sup>1,2</sup>.

La prevalencia de la MO es del 40 al 100%, dependiendo del tipo de cáncer y del tratamiento empleado. En la población adulta se presenta en aproximadamente el 40 al 76% de los pacientes en tratamiento con una dosis estándar de quimioterapia, en el 80 al 100% de los pacientes sometidos a un acondicionamiento para TCPH y en el 100% de los pacientes sometidos a radioterapia en la región de la cabeza y el cuello, principalmente si la dosis excede los 4000-6000 cGy<sup>2-5</sup>.

Por otro lado, la incidencia de MO en los niños se ha incrementado en comparación con la población adulta; sin embargo, existen muchas variaciones en la literatura, con estimados que van del 52 al 80%<sup>2</sup>.

En la actualidad, la literatura sobre MO en la población pediátrica es escasa a pesar de que el riesgo de presentar esta complicación es elevado en comparación con la población adulta, ya que existen factores relacionados con la edad del paciente que pueden contribuir a su desarrollo, como las prácticas deficientes de higiene oral y un estado nutricional inadecuado<sup>2,4-6</sup>.

Los pacientes con MO suelen presentar sensación de sequedad en la boca, dificultad en la deglución, quemazón, hormigueo en los labios, dolor, etc. Una de las complicaciones más graves es el desarrollo de infecciones (principalmente por el virus herpes simple o por *Candida albicans*), de mayor riesgo en pacientes con neutropenia prolongada, que pueden comprometer la vida del paciente<sup>5,7</sup>. En la actualidad no se cuenta con una profilaxis clínica apropiada ni con un antídoto eficaz para la MO, por lo que el manejo se enfoca en la paliación de los síntomas y la prevención de infecciones, principalmente.

Existen diversos métodos para valorar y cuantificar los cambios producidos en el epitelio oral secundarios al tratamiento antineoplásico. En las clasificaciones, normalmente se pueden diferenciar escalas «generales» de valoración de la mucositis y escalas de valoración de la MO con «múltiples

variables». Las primeras suelen estar compuestas por cuatro o cinco variables y permiten relacionar el estado global de la boca con la mucositis. El segundo tipo de escalas, en cambio, valoran variables diferentes y su relación con el estado de salud oral y la función; las puntuaciones obtenidas se suman y se obtiene una valoración global de la gravedad de la mucositis<sup>1-6</sup>.

En 1979, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el estado de las lesiones de la MO según su gravedad, valorando la tolerancia a la vía oral para poder ingerir alimentos y para hablar, y estableciendo en los pacientes cinco grados del 0 al IV. Por su parte, el Instituto Nacional del Cáncer presentó en 1998 una actualización de los criterios comunes de toxicidad en la que se diferencia la MO debida a radiación o quimioterapia y la derivada de TCPH, clasificando la MO según la zona de aparición (áreas evaluadas: mucosa yugal derecha e izquierda, paladar duro y blando, dorso lingual, bordes laterales de la lengua, piso de la boca). De ambas clasificaciones, la que reúne la tolerancia a la vía oral, el dolor, las características clínicas de la cavidad bucal y la capacidad de hablar del paciente es la escala de la OMS, por lo que es la que se decidió utilizar en nuestro centro hospitalario para la clasificación de la MO.

Además de tomar en cuenta la clasificación de la MO, es importante identificar los factores predisponentes, tales como una cavidad oral mal cuidada, patología dental y dosis altas de determinados antineoplásicos (quimioterapia y radioterapia). El estado de salud de la cavidad oral previo a la enfermedad es uno de los principales factores condicionantes del grado de la MO, su duración y su evolución. Otros factores que modulan la sintomatología de la MO son las hemopatías con manifestación bucal, los citostáticos, la radioterapia, el estado de inmunodepresión y la coexistencia de otras enfermedades sistémicas, como diabetes o insuficiencia renal, y los trasplantes de órganos. De acuerdo con el tipo, la dosis, la frecuencia y la cronicidad del tratamiento antineoplásico que reciba el paciente, puede variar la gravedad de la MO, aunque existen determinados tratamientos que se relacionan con la presentación de la misma. Sin embargo, la acción de la quimioterapia y la radioterapia no es específica, por lo que en el contexto de tratamientos antineoplásicos es frecuente observar daños a tejidos que en condiciones fisiológicas tienen altas tasas de replicación celular. Entre ellos, destaca la toxicidad en las mucosas oral y gastrointestinal<sup>1-6</sup>.

De acuerdo con una correcta clasificación e identificación de riesgos, las modalidades de tratamiento pueden ser no farmacológicas o con agentes farmacológicos, como la lidocaína y la morfina, que son usadas para el manejo del dolor y de forma paliativa. Los tratamientos no farmacológicos incluyen medidas de higiene oral, enjuagues bucales suaves, crioterapia, etc. Recientemente, la fotobiomodulación (terapia láser) se ha empleado en diferentes aspectos de la odontología, ya que es un método seguro no farmacológico que puede modular varios procesos metabólicos por medio de la absorción de energía por los macrófagos<sup>3-5,7-10</sup>.

La terapia láser de baja potencia (TLBP) actúa sobre la respiración mitocondrial y conduce a un incremento en la producción de trifosfato de adenosina, lo que produce especies reactivas de oxígeno intracelulares. Estos cambios resultan en la proliferación de fibroblastos, la síntesis de colágeno y el ajuste de la respuesta inflamatoria, y tam-

**Tabla 1.** Protocolo para la prevención de la mucositis oral

Intervención
Terapéutica A
Revisión odontológica
Higiene bucal
Cepillado dental
Enjuagues suaves
Antisépticos
Humectación de labios
Terapéutica B
Terapia láser de baja potencia
– Haz: infrarrojo
– Potencia de salida: 300 mW
– Longitud de onda: 980 nm
– Dosis/densidad de energía: 18 J/cm <sup>2</sup>
– Frecuencia: 8000 Hz
– Aplicación: en un solo punto en lugar de escaneo en movimiento durante 8 minutos seguidos o fraccionado en dos episodios de 4 minutos, según la cooperación del paciente.
– Duración
a) Se inicia a las 24 horas posteriores a la administración de dosis altas de metotrexato, o al inicio de la radioterapia de cabeza y cuello, o al inicio del acondicionamiento para trasplante de progenitores hematopoyéticos, tres veces por semana.
b) Se aplica al término del ciclo de quimioterapia con metotrexato en dosis estándar en una única sesión.

bién inducen la angiogénesis y la reparación tisular. Existen distintas explicaciones para la reducción del dolor causado por la fotobiomodulación, por ejemplo la modulación del proceso inflamatorio, la alteración de la excitación, la conducción nerviosa de los nervios periféricos y la estimulación de la liberación de endorfinas endógenas. Por ello, la TLBP es considerada para el tratamiento preventivo y paliativo de la MO<sup>1,4,5</sup>. La TLBP con diodos láser de varias longitudes de onda (630-680, 700-830 y 900 nm) se ha reportado como una técnica eficaz, simple y no traumática en el tratamiento de la MO, sin toxicidad observada en las pruebas clínicas, por lo que se ha sugerido que la recuperación de las lesiones dentro de la cavidad oral puede responder mejor a la TLBP que las heridas en la piel, debido a que la región oral cuenta con mayor irrigación sanguínea<sup>4,6</sup>.

El contar con un soporte interdisciplinario en los centros hospitalarios resulta de vital interés. Por lo anterior, consideramos importante valorar el impacto del protocolo de atención de MO en pacientes oncológicos pediátricos con la finalidad de mejorar la calidad de vida y que resulte en una adecuada evolución clínica.

## OBJETIVO GENERAL

Analizar el impacto de implementar un protocolo estandarizado de cuidado bucal hospitalario y el registro de la incidencia de MO en los pacientes pediátricos inmunocom-

prometidos sometidos a tratamiento de quimioterapia, radioterapia o TCPH.

## Hipótesis

Nuestro protocolo de atención odontológica en pacientes que inician tratamiento antineoplásico reduce la prevalencia de MO en comparación con lo reportado por la literatura internacional.

## Materiales y métodos

### Grupo de estudio

Estudio transversal y retrospectivo. La muestra consistió en los registros de la población pediátrica, menor de 18 años, con diagnóstico oncológico, que inicia tratamiento de manera ambulatoria o intrahospitalaria durante el periodo de septiembre de 2014 a junio de 2016, enviados a consulta de odontopediatría por primera vez y subsecuentes. Después de cada valoración primaria y de acuerdo con el criterio del especialista se inicia protocolo preventivo o terapéutico odontológico con medidas generales o con terapia láser (Tabla 1). Para los pacientes con valoración oncológica que iniciaron protocolo con altas dosis de quimioterapia con metotrexato o que fueron sometidos a radioterapia de cabeza y cuello se inicia directamente el protocolo terapéutico implementado en nuestro centro por el servicio de odontopediatría. Los datos se recabaron en una base electrónica para analizar las características epidemiológicas de los pacientes atendidos, así como la prevalencia de MO y la evaluación de los protocolos odontológicos implementados.

### Criterios de inclusión

Pacientes de sexo femenino o masculino menores de 18 años, con diagnóstico oncológico pediátrico, que recibieron atención odontológica en nuestro centro hospitalario.

### Criterios de exclusión

Pacientes de sexo femenino o masculino menores de 18 años, sin diagnóstico oncológico pediátrico, que recibieron atención en nuestro centro hospitalario.

### Criterios de eliminación

Pacientes contrarreferidos a otra unidad hospitalaria y pacientes sanos candidatos de donación de médula ósea.

### Descripción general del estudio

Estudio retrospectivo y descriptivo en el que se incluyeron los datos electrónicos del expediente clínico y bitácoras de registros de 157 pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico atendidos durante el periodo de septiembre de 2014 a junio de 2016. Los datos se obtuvieron de las bitácoras de registro del Servicio de Odontopediatría, Infectología, Laboratorio Clínico y Patología del hospital. De los 157 pacientes atendidos, se obtuvieron 1731 registros relacionados con atención odontológica de primera vez y subsecuente, los cuales se registraron en hojas electrónicas, y posterior-

**Tabla 2. Características epidemiológicas**

N = 157 pacientes	
Edad (IC 95%: 7.1-8.7)	
Media: 7.9 (DE: ± 5.1)	
<b>Sexo</b>	
Mujer	20%
Hombre	80%
<b>Diagnóstico oncológico</b>	
<i>Hematopatías malignas</i>	
LLA	43%
LH	30
LB, LNH	5
HCL	3
<i>Tumores sólidos</i>	
Osteosarcoma	39%
Retinoblastoma	12
Sarcomas no rabdomiosarcomas	7
Neuroblastoma	6
LMA	5
Tumor de ovario, testículo, Wilms, tiroides	4
Tumor germinal, hepatoblastoma	3
<i>Tumores del SNC</i>	2
Gliomas	18%
Ependimoma, meduloblastoma	6
Astrocitoma	5
Pineoblastoma, craneofaringioma	5
Tumor talámico	1

DE: desviación estándar; HCL: histiocitosis de células de Langerhans; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; LB: linfoma de Burkitt; LGC: leucemia granulocítica crónica; LH: linfoma de Hodgkin; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; LNH: linfoma no Hodgkin; SNC: sistema nervioso central.

mente se analizó la relación de MO por patología oncológica determinada (grados I, II, III o IV según los criterios de la OMS). Se analizaron los datos de acuerdo con la presentación de MO en los grupos de mayor frecuencia y se evaluó de manera retrospectiva el tratamiento preventivo o terapéutico odontológico utilizado. Los datos fueron analizados con el programa SPSS V21 y las gráficas se realizaron con el programa GraphPad Prism 5.

**RESULTADOS**

**Características epidemiológicas de la población estudiada**

De los 157 pacientes se registró una media de edad de 7.9 (desviación estándar: ± 5.1) años, siendo el 20% mujeres y el 80% hombres. Los pacientes se clasificaron en tres grupos de acuerdo con la patología oncológica pediátrica asociada, según referencia del Programa Nacional de Seguro Popular. Por orden de frecuencia, las hematopatías malignas fueron las de mayor presentación, con un 43%, seguidas de los tumores sólidos en un 39% y los tumores del sistema nervioso central en un 18%. Se hace una mayor descripción en la [tabla 2](#).

**Tabla 3. Salud bucal en pacientes pediátricos con diagnóstico oncológico**

Diagnóstico odontológico según la valoración de primera vez por el Servicio de Odontopediatría	
Cavidad bucal íntegra (tejidos blandos)	48%
Caries	48%
Otros	4%

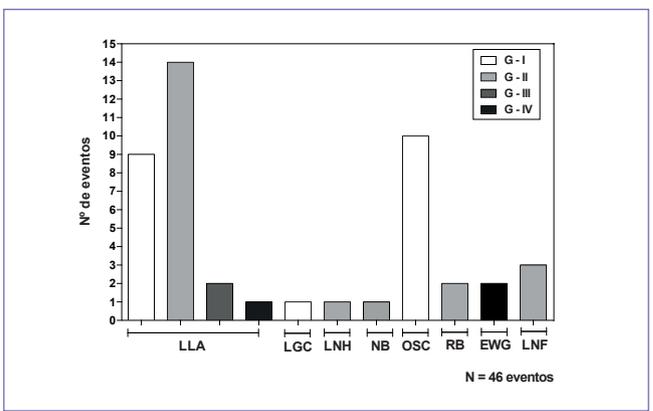


Figura 1. Grados de mucositis oral asociados a patologías oncológicas. Barras representativas de la presentación de las principales enfermedades asociadas por grados de gravedad de la mucositis. Se muestran en escala de grises las barras según la gravedad. EWG: sarcoma de Ewing; LGC: leucemia granulocítica crónica; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LNF: linfoma linfoblástico; LNH: linfoma no Hodgkin; NB: neuroblastoma; OSC: osteosarcoma; RB: retinoblastoma.

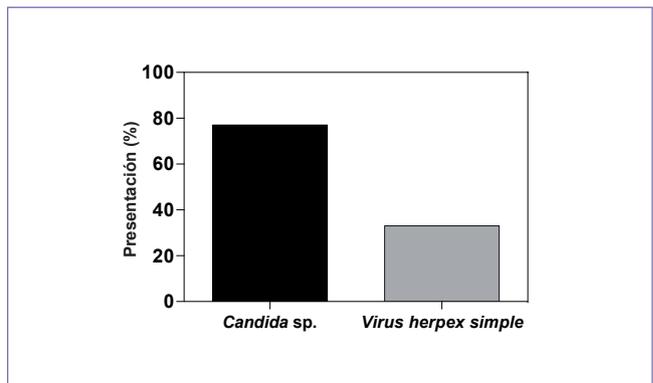


Figura 2. Microorganismos asociados a mucositis oral. La barra negra indica el porcentaje de presentación de *Candida sp.*, y la barra gris indica la presentación del virus herpes simple.

**Salud bucal en pacientes pediátricos con diagnóstico oncológico**

Del total de los pacientes con diagnóstico oncológico se describe la valoración de primera vez atendida por el servicio de odontopediatría. Casi la mitad presentan caries (48%) y una cavidad bucal no íntegra (48%). Se detallan todas las valoraciones odontológicas en la [tabla 3](#).

**Tabla 4.** Terapéutica antineoplásica utilizada y grados de mucositis asociados

Leucemia linfoblástica aguda*		Osteosarcoma	
Mucositis grado I	%	Mucositis grado I	%
Muy alto riesgo	17	MAPIE	36
Estándar	33	MAP	64
Alto riesgo	50		
Mucositis grado II	%		
Estándar	46		
Alto riesgo	33		
Muy alto riesgo	21		
Mucositis grado III	%		
Estándar	50		
Alto riesgo	50		
Mucositis grado IV	%		
Alto riesgo	100		

\*Para el protocolo de leucemias, los pacientes reciben terapéutica antineoplásica, de acuerdo a su etapa de tratamiento, con metotrexato, AraC, vincristina, dexametasona, etc.  
MAP: metotrexato, doxorubicina, cisplatino; MAPIE: metotrexato, doxorubicina, cisplatino, etopósido, isofosfamida.

**Tabla 5.** Asociación y riesgo de presentar mucositis oral y terapéutica odontológica utilizada

Patología	$p \leq 0.05^*$ RR	
Leucemias	No	0.6
Osteosarcomas	No	0,32

\*Prueba exacta de Fisher.

## Frecuencia de mucositis oral por padecimiento oncológico

De los 157 pacientes atendidos, 34 presentaron al menos un evento de MO, es decir, una presentación del 21.6% durante el periodo de estudio. La prevalencia de presentar en un año dentro del periodo analizado al menos un evento de MO fue del 2.6% en las 1731 valoraciones atendidas por el servicio de odontopediatría. Los grados de MO se evaluaron con la clasificación de la OMS (Tabla 4). El 94% de las MO registradas correspondió a un grado I-II, y solo el 4% al grado III y el 2% al grado IV. Se asociaron MO y diagnóstico de patología oncológica según el porcentaje de presentación, correspondiendo el mayor número de eventos registrados a niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y osteosarcoma (Fig. 1).

## Microorganismos relacionados con eventos de mucositis oral

De los eventos registrados de MO, se tomaron muestras para tinciones básicas morfológicas con el propósito de identificar levaduras (tinción de KOH) o inclusiones intracitoplasmáticas (Tzank) que inferen el tipo de infección por *Candida* sp. o por herpes simple, respectivamente. Un 77% corresponde a hallazgos morfológicos positivos de levaduras, de pacientes

**Tabla 6.** Protocolo terapéutico de la mucositis oral

Mucositis oral de grado I
Cepillado dental
Enjuagues suaves
Antisépticos
Humectación de labios
Terapia láser de baja potencia: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Haz: infrarrojo</li> <li>– Potencia de salida: 300 mW</li> <li>– Longitud de onda: 980 nm</li> <li>– Dosis/densidad de energía: 18 J/cm<sup>2</sup></li> <li>– Frecuencia: 8000 Hz</li> </ul>
Nutrición
Mucositis oral de grado II
Cepillado dental
Enjuagues suaves
Antisépticos
Humectación de labios
Terapia láser de baja potencia: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Haz: infrarrojo</li> <li>– Potencia de salida: 300 mW</li> <li>– Longitud de onda: 980 nm</li> <li>– Dosis/densidad de energía: 18 J/cm<sup>2</sup></li> <li>– Frecuencia: 8000Hz</li> <li>– Aplicación: en un solo punto en lugar de escaneo en movimiento durante 8 minutos seguidos o fraccionado en dos episodios de 4 minutos, según cooperación del paciente.</li> <li>– Sesión: diariamente.</li> <li>– Se contraindica el uso de láser en zonas con infección diagnosticada o con sospecha de infección.</li> </ul>
Antiinflamatorio / analgésico / anestésico tópico
Mucoprotector: gel con polivinilpirrolidona, cloruro de benzalconio, hialuronato de sodio y benzoato de sodio
Nutrición
Medicina del dolor
Infectología / patología: clindamicina, 40 mg/kg al día, por riesgo de infecciones
Mucositis oral de grado III-IV
Cepillado dental
Enjuagues suaves
Antisépticos
Humectación de labios
Terapia láser de baja potencia: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Haz: infrarrojo</li> <li>– Potencia de salida: 300 mW</li> <li>– Longitud de onda: 980 nm</li> <li>– Dosis/densidad de energía: 18 J/cm<sup>2</sup></li> <li>– Frecuencia: 9000 Hz</li> </ul>
Antiinflamatorio / analgésico / anestésico tópico <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bencidamina, 5-10 ml de solución</li> </ul>
Mucoprotector
Saliva artificial
Nutrición
Medicina del dolor / cuidados paliativos
Infectología / patología

en su mayoría con diagnóstico de leucemias, y un 33% estuvo relacionado con inclusiones intracitoplasmáticas (Fig. 2).

### Asociación de terapéutica odontológica empleada y riesgo de mucositis oral

Análisis por prueba exacta de Fisher entre los grados de MO en pacientes con diagnóstico de leucemia y osteosarcoma, y terapéutica empleada de acuerdo con la valoración odontológica (Tabla 5).

### Descripción de los protocolos terapéuticos utilizados por el servicio de odontopediatría

Los pacientes con valoración odontológica de primera vez o subsecuente reciben medidas generales o TLBP, o ambos, así como los pacientes de alto riesgo para desarrollar MO (aquellos con leucemia y osteosarcoma). De acuerdo con el grado de MO que se diagnostique, se implementa el protocolo terapéutico descrito en la tabla 6.

## DISCUSIÓN

La salud bucal en México sigue siendo un problema de salud pública. Nuestros datos son concordantes con lo reflejado por el último reporte de la Secretaría de Salud<sup>11</sup>, según el cual el 50% de los niños tienen algún problema dental, principalmente caries. Además del estado de salud bucal, los pacientes pediátricos con diagnóstico oncológico deben enfrentar un nuevo reto orgánico. Por tal motivo, la salud bucal debe ir ligada dentro del soporte oncológico que reciben los pacientes.

Al igual que muchos centros de referencia internacional<sup>12</sup>, se está iniciando la implementación de protocolos tanto preventivos como terapéuticos en la MO; sin embargo, no existen directrices nacionales definitivas para su tratamiento en población pediátrica. Se ha demostrado que los niños tienen mayor riesgo de desarrollar MO que los adultos<sup>13</sup>, y que el pobre control de la misma puede tener un resultado negativo en el desarrollo infantil.

Con el protocolo instalado en nuestro centro se observa una prevalencia de alrededor del 22%, menos de la mitad de lo reportado en la literatura universal<sup>2,14</sup>. Además, más del 90% de las MO fueron de grado I-II y se resolvieron, con protocolos de manejo terapéutico de la MO, en menos de 7 días.

Una mucosa bucal intacta crea una barrera física contra los patógenos y provee el aclaramiento de los microorganismos colonizantes de la mucosa, gracias al desprendimiento de las células epiteliales. Una vez que se rompe la barrera mucosa ocurre la infección, principalmente por microorganismos colonizantes, como especies de *Candida*, en especial *albicans*, *Streptococcus* del grupo *viridans* y por reactivación de la infección por virus herpes simple. Nuestros datos de frecuencia de microorganismos asociados a MO son acordes a lo reportado por la literatura, pues la mayoría de las infecciones orales son producidas por *C. albicans* y la incidencia en series de pacientes con leucemia que recibieron quimioterapia es del 21.8 al 58% y en series de pacientes con tumores sólidos de hasta el 70%. Referente a la infección por el virus herpes simple, ocurre en el 21 al 90% de los pacien-

tes seropositivos que reciben altas dosis de quimioterapia, especialmente en pacientes receptores de trasplantes. Esta infección se asocia a grados graves de mucositis<sup>15-17</sup>.

De acuerdo con nuestras observaciones, la implementación de una buena higiene oral y el uso de un protocolo de cuidado oral normalizado para todos los niños susceptibles de MO es tan importante como utilizar láser terapéutico, ya que la asociación no significativa entre utilizar o no TLBP no disminuye el riesgo de padecer MO. En la literatura internacional existe un número importante de protocolos de cuidado de la salud bucal preventiva<sup>18-20</sup>, pero aún no hay reportes de referencia nacional. La evidencia de tratamientos farmacológicos eficaces en la MO es insuficiente y se limita a ensayos clínicos en adultos, como el del factor recombinante de queratinocitos. Un enfoque multimodal de la atención de la cavidad oral adecuada, con medidas generales, como lo propuesto en nuestro trabajo (terapéutica A y B), y manejo interdisciplinario entre los servicios de infectología, medicina del dolor, psicooncología y odontología, puede ayudar a disminuir la duración y la gravedad de la MO durante el tratamiento antineoplásico en pacientes pediátricos, dando soporte y reduciendo los retrasos en el manejo por el oncólogo pediatra.

## CONCLUSIONES

Los protocolos de cuidado bucal pueden ofrecer la reducción de la MO en niños sometidos a terapéutica antineoplásica. Nuestros resultados son prometedores, pero es necesario interpretarlos con un mayor número de pacientes, así como con investigación en colaboración multiinstitucional con el fin de definir y promover el régimen óptimo para el cuidado bucal en los niños con diagnóstico oncológico.

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Isaac Urrutia Ballesteros, del Servicio de Medicina del Dolor, por su contribución en el soporte de manejo analgésico dentro de los protocolos terapéuticos de atención de la mucositis. A la M. en C. Gina de Gasparín Estrada, por su colaboración en la adquisición de los datos.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology. MASCC/ISOO. Evidence-based clinical practice guidelines for oral mucositis secondary to cancer therapy. MASCC/ISOO MO Study Group. 2014; 1-8.
2. Qutob A, Allen G, Gue S, et al. Implementation of a hospital oral care protocol and recording of oral mucositis in children receiving cancer treatment. A retrospective and prospective study. Support Care Cancer. 2013;21:1113-20.
3. Mallick S, Benson R, Rath GK. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016;273:2285-93.

4. Fekrazad R, Chiniforush N. Oral mucositis prevention and management by therapeutic laser in head and neck cancers. *J Lasers Med Sci*. 2014;5:1-7.
5. Lalla VR, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of oral mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120:1453-61.
6. Maguire BD, Fulton SJ, Park J, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:3165-77.
7. Saunders PD, Epstein BJ, Elad S, et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:3191-207.
8. Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:3179-89.
9. Yarom N, Ariyawardana A, Hovan A, et al. Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:3209-21.
10. Jensen BS, Jarvis V, Zadik Y, et al. Systematic review of miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:3223-32.
11. Archivo Online. Perfil epidemiológico de la salud bucal en México 2010. Secretaría de Salud - Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Dirección General de Epidemiología. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/>
12. Sung L, Robinson P, Treister N, et al. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *BMJ Support Palliat Care*. 2017;7:7-16.
13. Cheng KK, Chang AM. Palliation of oral mucositis symptoms in pediatric patients treated with cancer chemotherapy. *Cancer Nurs*. 2003;26:476-84.
14. Otmani N, Alami R, Hessissen L, et al. Determinants of severe oral mucositis in paediatric cancer patients: a prospective study. *Int J Paediatr Dent*. 2011;21:210-6.
15. Worthington HV, Clarkson JE. Prevention of oral mucositis and oral candidiasis for patients with cancer treated with chemotherapy: Cochrane Systematic Review. *J Dent Educ*. 2002;66:903-11.
16. Chen YK, Hou HA, Chow JM, et al. The impact of oral herpes simplex virus infection and candidiasis on chemotherapy-induced oral mucositis patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:753-9.
17. Jain M, Shah R, Chandolia B, et al. The oral carriage of candida in oral cancer patients of Indian origin undergoing radiotherapy and/or chemotherapy. *J Clin Diagn Res*. 2016;10:ZC17-20.
18. Rubio IT, Cao Y, Hutchins LF, et al. Effect of glutamine on methotrexate efficacy and toxicity. *Ann Surg*. 1998;227:772-80.
19. Miller M, Donald D, Hagemann T. Prevention and treatment of oral mucositis in children with cancer. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;17:340-50.
20. Cheng KKF, Chang AM, Yuen MP. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy; a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer*. 2004;40:1208-16.



## ARTÍCULO ORIGINAL

## Presencia del virus del papiloma humano y del virus de Epstein-Barr en biopsias de cáncer de mama como posibles factores de riesgo

Marla Ladera<sup>1,\*</sup>, Andreina Fernandes<sup>1</sup>, Marco López<sup>2</sup>, Adriana Pesci-Feltri<sup>2</sup>, Maira Ávila<sup>1</sup> y María Correnti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Genética Molecular, Instituto de Oncología y Hematología, Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS);

<sup>2</sup>Servicio de Ginecología, Unidad de Patología Mamaria, Hospital Universitario de Caracas, MPPS, Caracas, Venezuela

Recibido el 8 de octubre de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 4 de agosto de 2017

**PALABRAS CLAVE**

Cáncer de mama;  
Virus del papiloma humano;  
Virus de Epstein-Barr;  
Factores de riesgo

**Resumen** **Introducción:** El cáncer de mama en Venezuela representa la primera causa de muerte oncológica en la población femenina. Se han reportado muchos factores de riesgo que favorecen su aparición; sin embargo, en las últimas décadas el virus del papiloma humano (VPH) y el virus de Epstein-Barr (VEB) se han asociado como posibles factores de riesgo en el desarrollo de esta malignidad. **Objetivo:** Detectar la presencia de VPH y VEB en biopsias de cáncer de mama, para establecer una posible relación entre la infección por estos agentes virales y el desarrollo de esta patología. **Métodos:** Se recolectaron biopsias frescas de pacientes con cáncer de mama y de pacientes con patología benigna de la mama, que asistieron a cirugía en el Hospital Universitario de Caracas. Se realizaron la detección y la tipificación de VPH mediante el estuche comercial INNOLIPA® HPV Genotyping Extra (Innogenetics), y se detectó el genoma del VEB mediante el estuche comercial Epstein-Barr virus BMLF1 (Maxim Biotech, Inc.). **Resultados:** El 63,6 y el 13,6% de los casos de cáncer de mama fueron positivos para ADN de VPH y VEB, respectivamente, mientras que las muestras de patología benigna presentaron un 4,5% de positividad para cada uno de los virus. El 42,9% de las muestras de cáncer de mama presentó infección mixta con genotipos de alto y bajo riesgo oncogénico de VPH. **Conclusión:** Podemos sugerir que el VPH y el VEB representan importantes factores de riesgo para el cáncer de mama, pero son necesarios estudios que permitan dilucidar mejor el papel de estos virus en el desarrollo de la enfermedad. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [marla.ladera92@gmail.com](mailto:marla.ladera92@gmail.com) (M. Ladera)

doi:10.24875/GAMO.17000041

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 cáncer de mama es el segundo cáncer más frecuente en el mundo. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, en el año 2012, estimó 1,6 millones de casos nuevos de cáncer de mama, representando el 25% de todos los tipos de cáncer diagnosticados en ese año<sup>1</sup>. En Venezuela, según el Anuario de Mortalidad del Ministerio del Poder Popular para la Salud, en 2012 el cáncer de mama fue la primera causa de muerte oncológica en la población femenina, reportándose 2067 muertes y convirtiéndose esta patología en un alarmante problema de salud pública, que si bien puede afectar a los hombres, las cifras vigentes de mortalidad masculina en el país no superan los 10 casos anuales<sup>2</sup>.

Las probabilidades de desarrollar cáncer de mama aumentan o disminuyen según el número de factores de riesgo que se conjugan, entre los cuales se incluyen el ambiente, los genes y el estilo de vida. Actualmente se conocen bien varios factores de riesgo asociados con el cáncer de mama, pero en la mayoría de las mujeres afectadas no es posible identificar ningún factor en particular relacionado con el desarrollo de la enfermedad<sup>3</sup>. En las últimas décadas se ha considerado como factor importante en el desarrollo de cáncer la acción de un grupo de virus que provocan tumores, tanto en modelos experimentales como en humanos<sup>4,5</sup>. El virus del papiloma humano (VPH) es el agente etiológico del cáncer de cuello uterino, y el virus de Epstein-Barr (VEB) está asociado principalmente con el carcinoma nasofaríngeo y el linfoma de Burkitt. Estos dos virus han sido relacionados a menudo con el desarrollo de cáncer de mama, gracias al papel oncogénico de los mismos, bien sea por la expresión de genes virales similares a genes celulares o por la expresión de proteínas con capacidad de alterar el ciclo celular<sup>6-9</sup>.

El VPH es un virus de transmisión sexual, miembro de la familia *Papillomaviridae*, cuyo genoma se compone de ADN bicatenario circular de aproximadamente 8000 pb. Este virus tiene especial afinidad por las células epiteliales, infectando las células de la membrana basal del epitelio escamoso estratificado del cuello uterino; sin embargo, la expresión y la replicación de sus genes dependen de la diferenciación normal del epitelio. Esta dependencia del virus de la célula hospedera, junto a la expresión de oncoproteínas virales, conduce a la célula a un estado proliferativo sin que ocurra lisis celular. Las oncoproteínas E6 y E7 son capaces de interactuar con las proteínas celulares p53 y pRb, respectivamente, afectando sus funciones en la regulación del ciclo celular y conduciendo a la inmortalización celular permanente<sup>7,8</sup>. Además, la integración del genoma del VPH interrumpe y elimina el marco abierto de lectura de E2, perdiéndose la expresión de este gen viral. De esta manera, la integración del genoma viral y la pérdida concomitante de la expresión de E2 podrían ser un paso importante en el proceso carcinogénico que resulta en la expresión alterada de los genes virales E6 y E7, debido a que la proteína E2 funciona como control negativo de la replicación viral<sup>7,8</sup>. Basándose en esta afinidad del VPH con las células epiteliales y su importante capacidad de conducir al desarrollo de cáncer<sup>10</sup>, numerosos estudios han investigado la presencia de este virus en células epiteliales de tejido mamario, y algunos trabajos han reportado poca o ninguna evidencia<sup>11,12</sup>, mientras que otros han reportado importantes cifras de infección en pacientes con cáncer de mama<sup>4,13-15</sup>, planteando

además posibles vías de infección por el VPH en el tejido mamario<sup>16</sup>.

Por su parte, el VEB es un virus envuelto, miembro de la familia *Herpesviridae*, el cual está constituido por un genoma de ADN lineal de doble cadena de aproximadamente 172.000 pb<sup>17</sup>. Es un virus que tiene gran afinidad por los linfocitos B y las células epiteliales de la orofaringe, que son la principal vía de infección del virus, pudiendo establecer dos tipos de ciclos replicativos, uno lítico y otro de latencia en la célula hospedera<sup>9</sup>. A pesar de que el VEB se asocia con frecuencia con neoplasias linfoides humanas en pacientes inmunosuprimidos<sup>18</sup>, diversos estudios han demostrado que también existe una posible asociación con el desarrollo de malignidad en células epiteliales, como el tejido mamario, basándose principalmente en algunas observaciones que sustentan esta hipótesis: 1) la alta incidencia de cáncer de mama masculino en países del mediterráneo endémicos de VEB; 2) el desarrollo de linfomas asociados al VEB en las mamas; y 3) las similitudes morfológicas entre los carcinomas medulares de mama y los carcinomas nasofaríngeos<sup>19</sup>. La evidencia más específica de la asociación del VEB con el cáncer de mama ha sido la identificación de secuencias génicas del virus dentro de tumores mamarios<sup>20,21</sup>. Por otra parte, también se ha evaluado la expresión de proteínas latentes del VEB en líneas celulares de cáncer de mama *in vitro e in vivo*<sup>22</sup>, así como también la capacidad oncogénica de sus proteínas virales<sup>6</sup>. Sin embargo, algunos estudios no han encontrado ninguna relación entre el VEB y el cáncer de mama<sup>23-25</sup>.

Estas evidencias permiten plantear una posible relación entre el cáncer de mama y la infección, bien sea por VEB o por VPH, a partir de lo cual pueden considerarse estos virus como factores de riesgo para el desarrollo de este cáncer que causa muchas muertes en la población femenina en todo el mundo. Por ello, el objetivo de este trabajo fue evaluar la presencia de VPH y de VEB en biopsias frescas de pacientes venezolanas con cáncer de mama, como posibles factores de riesgo asociados a esta patología.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

Se evaluó de forma prospectiva, desde abril de 2014 hasta mayo de 2015, a 44 pacientes venezolanas que asistieron a consulta en el Servicio de Ginecología, Unidad de Patología Mamaria, del Hospital Universitario de Caracas. A todas las pacientes se las invitó a participar en el estudio, con previa información del diseño y del protocolo, y firmaron un consentimiento informado aprobado por el Comité de Bioética del hospital. La selección de las pacientes se realizó bajo los siguientes criterios: pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario en estadios 0, I o II, pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario en estadios III y IV que por motivos intrínsecos no recibieron terapia neoadyuvante, y pacientes con diagnóstico de patología mamaria benigna. Se excluyeron aquellas pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune u otro tipo de cáncer no relacionado con el tumor primario, embarazadas, que hubieran recibido terapia neoadyuvante o que no aceptaran participar en el estudio.

**Tabla 1.** Características clínicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y patología benigna

	Cáncer de mama	Patología benigna
Promedio de edad	58 años (rango: 30-86)	29,4 años (rango: 14-50)
Promedio de menarquia	12,5 años (rango: 9-17)	12,5 años (rango: 9-17)
Promedio de embarazos	3,14 embarazos (rango: 0-9)	1,32 embarazos (rango: 0-6)
Promedio de parejas	1,85 parejas (rango: 1-4)	1,73 parejas (rango: 0-5)
Uso de anticonceptivos orales	45,5%	72,7%
Presencia de VPH	63,6%	4,5%
Presencia de VEB	13,6%	4,5%

VEB: Virus Epstein-Barr; VPH: Virus del papiloma humano.

### Extracción y evaluación de la calidad del material genético

El aislamiento del material genético fue realizado con el estuche comercial Pure Link™ Genomic DNA Kit, de Invitrogen, siguiendo las especificaciones de la casa comercial. La evaluación de la calidad del ADN de todas las muestras se llevó a cabo según el protocolo de BIOMED-2, de Van Dongen, et al<sup>26</sup>. La mezcla de reacción se preparó utilizando 0,1 µl de dNTP (100 mM), 2 µl de cada iniciador (100 pM), 6,5 µl de *buffer* 10X, 2 µl de MgCl<sub>2</sub> (50 mM), 0,6 µl de Taq polimerasa y 28,8 µl de H<sub>2</sub>O libre de nucleasas, para un volumen final de 50 µl. Las condiciones de amplificación fueron 7 minutos a 95 °C, 35 ciclos de 30 segundos a 45 °C, 40 segundos a 60 °C y 40 segundos a 70 °C, y una amplificación final de 15 segundos a 70 °C.

### Detección y tipificación del genoma del virus del papiloma humano

La detección y la genotipificación de los 28 genotipos del VPH, a partir de las biopsias de mama, fue llevada a cabo con el estuche INNO-LIPA® HPV Genotyping Extra (Innogenetics), siguiendo las recomendaciones de la casa comercial. Esta prueba consiste en un ensayo con sondas inmovilizadas en tiras de nitrocelulosa, basado en un principio de hibridación reversa, diseñado para la identificación de 28 genotipos diferentes del VPH mediante la detección de secuencias específicas de la región L1 del genoma del VPH. Este ensayo usa un conjunto de iniciadores SPF10 para una mayor sensibilidad de amplificación de la mayoría de los genotipos del VPH clínicamente más relevantes.

### Detección del genoma del virus de Epstein-Barr

La detección del VEB se realizó con el estuche comercial Epstein-Barr virus BMLF1 de Maxim Biotech, Inc., siguiendo las especificaciones de la casa comercial. Las condiciones de la mezcla de reacción fueron las siguientes: se utilizaron 40 µl de *master mix* (*buffer*, dNTP, MgCl<sub>2</sub>), 0,2 µl de Taq polimerasa y 10 µl de la muestra de ADN, para obtener un volumen final de 50,2 µl. Las condiciones de amplificación fueron 1 minuto a 96 °C, 35 ciclos de 1 minuto a 94 °C, 1 minuto a 58 °C, 1 minuto a 72 °C y una amplificación final de

10 minutos a 72 °C. Se consideraron positivas solo aquellas muestras en las que se observó una banda de 265 pb.

### Electroforesis en geles de agarosa

Los productos de amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se visualizaron mediante electroforesis en gel de agarosa al 2%, con *buffer* TBE1X stock de 10X de Invitrogen (1.0 mM Tris base, 0.9 mM borato y 0.01 mM EDTA, pH 8.0), y se tiñeron con SYBR® Safe (Invitrogen). El registro fotográfico se realizó con un fotodocumentador ChemiDoc™ de BioRad.

### Análisis estadístico

Se realizaron análisis descriptivos, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión (media, mediana y desviación típica) en el caso de las variables continuas, y análisis de frecuencia y tablas de contingencia en el caso de las variables discretas. Se realizó una prueba de ji al cuadrado para evaluar la dependencia de las variables, con el programa Excel de Microsoft Office 2010. Valores de  $p \leq 0.05$  fueron considerados estadísticamente significativos.

## RESULTADOS

En la *tabla 1* se muestran las características clínicas de la población estudiada, indicando el promedio de edad, el promedio de la menarquia, el promedio de embarazos a término, el promedio del número de parejas y el uso de anticonceptivos orales. Del total de muestras de cáncer de mama, el 63,6% correspondió a pacientes con tumores en estadio II, seguidos del estadio I con un 18,2%. En cuanto al diagnóstico histopatológico, los tumores de mama recolectados fueron del tipo carcinoma ductal *in situ*, carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobulillar infiltrante y carcinoma papilar infiltrante, siendo el carcinoma ductal infiltrante el que se presentó con mayor frecuencia, con 68,2%.

Luego de realizada la extracción del material genético de las biopsias del estudio, se pudo corroborar la calidad del mismo mediante la identificación de cinco genes de expresión constitutiva, para garantizar que el genoma se encontrara en óptimas condiciones. Todas las muestras amplificaron los genes diana, debido a que las muestras recolectadas fueron biopsias frescas conservadas a -80 °C, sin necesidad

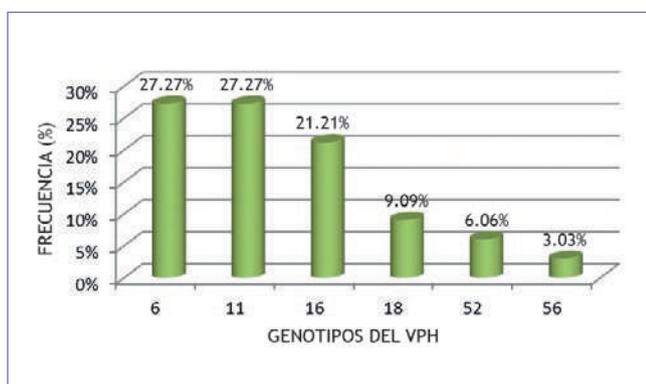


Figura 1. Frecuencia de los genotipos del VPH en las biopsias tumorales de las pacientes con carcinoma mamario.

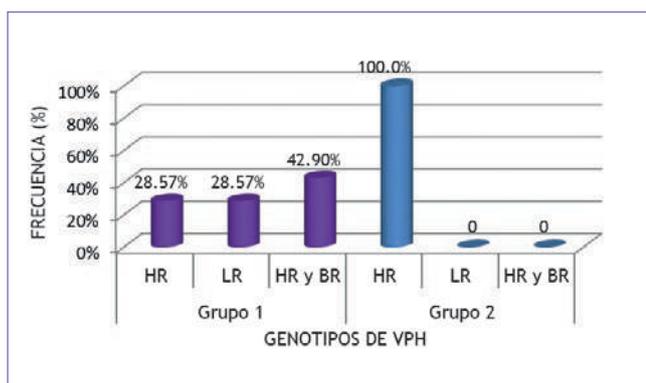


Figura 2. Frecuencia de infección por genotipos de alto y bajo riesgo encontrada en ambos grupos de estudio. Grupo 1: pacientes con cáncer de mama; grupo 2: pacientes con patología benigna. AR: alto riesgo oncogénico; BR: bajo riesgo oncogénico; AR y BR: coinfección por ambos genotipos virales.

de estar embebidas en parafina, evitando así la posible fragmentación del ADN durante el procesamiento de la muestra para preparar los bloques de parafina, lo que dificulta la detección del ADN viral.

Seguidamente se realizaron la detección y la genotipificación, y se obtuvieron 14 de 22 muestras de cáncer de mama positivas para ADN del VPH, representando el 63.6%, mientras que en las muestras de tejido sano solo se detectó ADN del VPH en una muestra, representado el 4.5% de todas las pacientes con patología benigna evaluadas (Tabla 1).

Al realizar la tipificación encontramos que, en las 14 muestras positivas, los tipos más frecuentes fueron el 6 y el 11, con un 27.27% cada uno, seguidos por el tipo 16 con un 21.21%. En cuanto a la paciente con patología benigna infectada por el VPH, se identificó el genotipo viral de alto riesgo oncogénico VPH-33. En la figura 1 se muestra un gráfico de barras con la frecuencia de cada uno de los genotipos del VPH encontrados en las pacientes con cáncer de mama.

Además, siguiendo la clasificación del VPH según el genotipo viral reportado, en este trabajo se agruparon los tipos de VPH de acuerdo con su riesgo oncogénico asociado al desarrollo de varios tipos de carcinomas. En la figura 2 se observa una representación gráfica de la frecuencia de infección por los genotipos de alto y bajo riesgo, encontrados en ambos grupos de estudio. Se halló que el 28.57% de las pacientes con cáncer de mama presentó infección úni-

ca por genotipos de alto y bajo riesgo, respectivamente, y el 42.90% de las pacientes presentó coinfección por ambos grupos de genotipos. En cuanto a la muestra de tejido sano positiva para ADN del VPH, se encontró que era de alto riesgo oncogénico.

Dentro del grupo de las pacientes con cáncer, se detectó la presencia de genoma del VEB en tres de las 22 muestras evaluadas, representando un 13.6% de infección, y en las muestras de tejido sano se detectó el genoma en una muestra, representado el 4.5% del total (Tabla 1).

De las pacientes con cáncer de mama, tres mostraron coinfección por VPH y VEB, correspondiendo al 13.6% de todas las pacientes evaluadas. En el grupo de patología benigna, se encontró que la única muestra positiva para ADN del VEB también era positiva para ADN del VPH, correspondiendo a una paciente con diagnóstico de mastitis abscesada. Sin embargo, no se encontró relación estadísticamente significativa entre la infección por VPH y VEB en las muestras de cáncer de mama evaluadas ( $p = 0.344$ ).

## DISCUSIÓN

Los datos clínicos de las pacientes con cáncer de mama evaluadas se corresponden con los de publicaciones previas, en las que se ha reportado que el rango de edad de las pacientes afectadas por cáncer de mama se encuentra entre los 45 y los 65 años en Venezuela, y entre los 50 y los 80 años en países de Europa y Norteamérica, mientras que las patologías benignas están asociadas a edades tempranas de la mujer en todo el mundo<sup>27,28</sup>. Se ha planteado que la alta incidencia de lesiones benignas en mujeres jóvenes se debe a que la carga hormonal es mayor, y el estímulo hormonal durante el ciclo reproductivo femenino conduce a un aumento de la actividad mitótica celular; aunado a esto, si las pacientes jóvenes presentan desequilibrio hormonal, aumenta el riesgo de desarrollar patologías benignas en este sitio. En las pacientes de edad media y tercera edad, la presencia de patologías benignas es menor proporcionalmente con el mayor número de embarazos a término, lo que es posible que vaya disminuyendo la carga hormonal<sup>27,28</sup>.

En este estudio, la presencia de VPH fue detectada en el 63.6% de las muestras de cáncer de mama, mientras que solo el 4.5% de las biopsias de tejido con patología benigna fueron positivas para este virus. Esta frecuencia de detección se encuentra dentro del rango publicado previamente en todo el mundo, con una prevalencia que oscila entre el 10 y el 86%<sup>4,5,14,16,29-32</sup>. Akil, et al.<sup>4</sup>, en 2008, y Antonsson, et al.<sup>30</sup>, en 2011, detectaron mediante PCR múltiple y PCR consenso un 61.06 y un 50% de casos positivos para ADN de VPH, respectivamente.

En Latinoamérica, la tasa de infección por VPH en pacientes con cáncer de mama es baja; se ha reportado un 8-40% de positividad<sup>14,15,31-33</sup>. Por lo tanto, nuestro trabajo es el primero en reportar una alta frecuencia de VPH en el tejido mamario maligno de pacientes venezolanas. Sin embargo, algunos estudios no han detectado VPH en tejido tumoral ni en tejido normal de la mama<sup>11,34</sup>. Esta diferencia en los reportes puede atribuirse al número de muestras evaluadas, a diferencias en la metodología y la sensibilidad de los métodos usados, tales como el uso de diferentes juegos de iniciadores, o al tipo de muestra utilizada.

Al realizar la identificación de los genotipos del VPH encontramos que las 14 muestras positivas presentaron infecciones únicas y mixtas, con los genotipos de alto riesgo oncogénico 16, 18, 52 y 56, y de bajo riesgo oncogénico 6 y 11. En los tumores malignos, el genotipo de alto riesgo más frecuente fue el 16, con el 21.21%, y en cuanto a los genotipos de bajo riesgo, los más encontrados fueron el 6 y el 11, con un 27.27% cada uno. En la paciente con patología benigna infectada por el VPH se identificó el genotipo 33, de alto riesgo oncogénico. Estos genotipos identificados coinciden con los reportados en el resto del mundo, donde el genotipo de alto riesgo oncogénico más frecuentemente detectado es el 16, en un 20 a un 90% de los casos<sup>21,35</sup>.

Agrupando los genotipos virales según su riesgo oncogénico, obtuvimos que el 28.57% de las pacientes con cáncer de mama presentó infección única por genotipos de alto y bajo riesgo, respectivamente, y el 42.90% de las pacientes positivas para VPH presentó coinfección por ambos grupos de genotipos.

Los genotipos de alto riesgo 16 y 18 están asociados con un crecimiento acelerado de las células epiteliales cervicales, ya que tienden a integrarse en el genoma y conducir a la proliferación celular descontrolada debido a la inhibición de la función de las proteínas celulares p53 y pRb<sup>36</sup>. En este trabajo encontramos que, del 57.1% de las pacientes infectadas por VPH 16 o 18, el 75% tenían reportada en la historia clínica una alta expresión del marcador de proliferación celular Ki67, mientras que en el resto de las pacientes infectadas con otros genotipos virales (6, 11, 52 y 56) solo una de seis pacientes tenía reportada sobreexpresión de Ki67, lo que sugiere que la presencia de los genotipos de alto riesgo (16 y 18) puede conducir a una proliferación celular descontrolada en el tejido mamario.

Desde que se reportó por primera vez la presencia de VEB, el número de estudios que apunta hacia el potencial oncogénico de este y otros virus, y su relación con diferentes tipos de cáncer, ha ido aumentando progresivamente. En este sentido, se han realizado nuevas investigaciones que asocian el VEB con otros tipos de linfomas y varios carcinomas, como son el carcinoma gástrico, el de pulmón y, recientemente, el mamario<sup>4,37,38</sup>. Estas asociaciones están basadas en el tipo de células que es capaz de infectar el VEB, las cuales son células B y células epiteliales. Además, la mayoría de estos tumores están caracterizados por la presencia de múltiples copias extracromosómicas de genoma viral y la expresión de genes latentes codificados por el VEB, lo cual contribuye al fenotipo maligno<sup>39</sup>.

En este estudio se detectó la presencia de VEB en el 13.6% de nuestras pacientes con cáncer de mama, mientras que en aquellas con patología benigna se detectó ADN del VEB solo en una, representando el 4.5%. Este resultado se encuentra por debajo de los valores reportados en otros estudios realizados en el mundo, los cuales oscilan entre el 21 y el 55% de positividad para ADN del VEB, dependiendo del tipo de técnica empleada en la detección<sup>4,19,40</sup>. En los trabajos que emplearon algún tipo de PCR, al igual que en nuestro estudio, se detectaron bajas frecuencias de infección, como en el de Xue, et al.<sup>41</sup>, quienes detectaron, mediante PCR específica de transcriptasa reversa para el gen *BZLF1*, el ARN viral en el 17% de los casos de cáncer de mama, o el trabajo de Yahia, et al.<sup>42</sup>, quienes detectaron

un 11% de positividad para ADN del VEB en los casos de cáncer de mama mediante PCR con iniciadores específicos para el gen *EBNA-1*.

En Latinoamérica son muy pocos los estudios que han evaluado la presencia del VEB en pacientes con cáncer de mama, y han reportado una frecuencia de infección entre el 6 y el 31%<sup>31,43</sup>. Las diferencias obtenidas con respecto a otros estudios pueden deberse a la variación en la epidemiología del VEB según la región geográfica.

Por lo tanto, siendo el VEB un cofactor en el desarrollo de varias malignidades, incluyendo diferentes carcinomas (nasofaríngeo, gástrico)<sup>18</sup>, podemos sugerir que su presencia en tumores del tejido mamario podría ser un factor de riesgo importante para el cáncer de mama, debido a su potencial oncogénico. Sin embargo, es importante tomar en consideración la carga del ADN genómico del virus y la cantidad de ADN evaluado en las muestras, para evitar las discrepancias en la detección de ADN del virus.

En cuanto a la coinfección por VPH y VEB en las pacientes con cáncer de mama, se observó que en las tres que presentaron ADN del VEB también se detectó ADN del VPH, correspondiendo al 13.6% de todas las pacientes con carcinoma mamario evaluadas. Esta frecuencia de coinfección es intermedia con respecto a la reportada en otros estudios internacionales, en los cuales oscila entre el 2.1 y el 38%<sup>20,31</sup>. Es importante destacar que son pocos los estudios que han evaluado la presencia de este virus en Sudamérica. Aguayo, et al.<sup>31</sup>, en Chile, estudiaron la coinfección por VEB y VPH, y encontraron un 6.5% de positividad para VEB en muestras de cáncer de mama.

Este es, para el mejoramiento de nuestros conocimientos, el primer estudio que evalúa la presencia de ambos virus en pacientes venezolanas con cáncer de mama. A pesar de que no hubo relación estadísticamente significativa en cuanto a la presencia de ambos agentes virales, no puede obviarse el comportamiento biológico de los virus.

## CONCLUSIONES

La presencia de VPH se detectó en el 63.6% de las pacientes con cáncer de mama, mientras que el VEB fue detectado en el 13.6%. A pesar de que no hubo diferencias estadísticamente significativas, podemos sugerir que el VPH y el VEB podrían actuar como importantes factores de riesgo en la patogénesis del cáncer de mama, debido a sus características oncogénicas. Nuestro hallazgo está basado principalmente en la detección del genoma viral por la técnica de PCR e hibridación reversa, por lo que harían falta pruebas confirmatorias y se necesitan más investigaciones para determinar el papel del VPH y del VEB en la etiología o la progresión del cáncer de mama, incluyendo la evaluación de la carga viral para ambos agentes y la determinación de la integración viral del VPH al genoma del hospedero, ya que se conoce que este es un paso importante en el desarrollo de la carcinogénesis, afectando importantes puntos de control de la replicación viral. Además, es preciso incrementar el número de muestras, lo que permitirá observar una tendencia más clara en cuanto a la relación entre la presencia de los virus y el desarrollo de cáncer de mama.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el financiamiento otorgado por los proyectos de investigación PEII n.º 2012001201 y FONACIT G2005000408.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- GLOBOCAN 2012. Fact sheets: breast cancer. Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2015. (Consultado en abril de 2015.) Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>
- Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de mortalidad 2011 de Venezuela. Caracas, Venezuela; enero de 2014. (Consultado en septiembre de 2014.) Disponible en: <http://www.bvs.gob.ve/anuario/Anuario2011.pdf>
- Peralta O. Cáncer de mama. Epidemiología y factores de riesgo. *Cuad Med Soc.* 2007;47:18-30.
- Akil N, Yasmeen A, Kassab A, et al. High-risk human papillomavirus infections in breast cancer in Syrian women and their association with Id-1 expression: a tissue microarray study. *Br J Cancer.* 2008;99:404-7.
- Lawson J, Glenn W, Salmons B, et al. Mouse mammary tumor virus-like sequences in human breast cancer. *Cancer Res.* 2010;70:3576-85.
- Young L, Murray P. Epstein-Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours. *Oncogene.* 2003;22:5108-21.
- Egawa N, Egawa K, Griffin H, et al. Human papillomaviruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses.* 2015;7:3863-90.
- Ghittoni R, Accardi R, Chiocca S, et al. Role of human papillomaviruses in carcinogenesis. *Ecancer.* 2015;9:526.
- De Paschale M, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: problems and solutions. *World J Virol.* 2012;1:31-43.
- Correnti M, Medina F, Cavazza M, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution in cervical carcinoma, low-grade, and high-grade squamous intraepithelial lesions in Venezuelan women. *Gynecol Oncol.* 2011;121:527-31.
- Hachana M, Ziadi S, Amara K, et al. No evidence of human papillomavirus DNA in breast carcinoma in Tunisian patients. *Breast.* 2010;19:541-4.
- Vernet M, Mena M, Alemany L, et al. Human papillomavirus and breast cancer: no evidence of association in a Spanish set of cases. *Anticancer Res.* 2015;35:851-6.
- Widschwendter A, Brunhuber T, Wiedemair A, et al. Detection of human papillomavirus DNA in breast cancer of patients with cervical cancer history. *Clin Diagn Virol.* 2004;31:292-7.
- Fernandes A, Pesci-Feltri A, García I, et al. Evaluación de la infección por virus de papiloma humano en pacientes con cáncer de mama. *Rev Venez Oncol.* 2015;27:22-9.
- Fernandes A, Bianchi G, Pesci-Feltri A, et al. Presence of human papillomavirus in breast cancer and its association with prognostic factors. *Ecancer.* 2015;9:548.
- De Villiers E, Sandstrom R, zurHausen H, et al. Presence of papillomavirus sequences in condylomatous lesions of the mamillae and in invasive carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res.* 2005;7:1-11.
- Tao Q, Young L, Woodman C, et al. Epstein-Barr virus (EBV) and its associated human cancers - genetics, epigenetics, pathobiology and novel therapeutics. *Front Biosci.* 2006;11:2672-713.
- Rickinson A. Co-infections, inflammation and oncogenesis: future directions for EBV research. *Semin Cancer Biol.* 2014;26:99-115.
- Joshi D, Quadri M, Gangane N, et al. Association of Epstein Barr virus infection (EBV) with breast cancer in rural Indian women. *PloS One.* 2009;4:8.
- Glenn W, Heng B, Delprado W, et al. Epstein-Barr virus, human papillomavirus and mouse mammary tumor virus as multiple viruses in breast cancer. *PloS One.* 2012;7:10.
- Al Moustafa A, Al-Antary N, Aboukassim T, et al. Co-prevalence of Epstein-Barr virus and high-risk human papillomaviruses in Syrian women with breast cancer. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:1936-9.
- Arbach H, Viglasky V, Lefeu F, et al. Epstein-Barr virus (EBV) genome and expression in breast cancer tissue: effect of EBV infection of breast cancer cells on resistance to paclitaxel (taxol). *J Virol.* 2006;80:845-53.
- Kadivar M, Monabati A, Joulace A, et al. Epstein-Barr virus and breast cancer: lack of evidence for an association in Iranian women. *Pathol Oncol Res.* 2011;17:489-92.
- Fadavi P, Rostamian M, Arashkia A, et al. Epstein-Barr virus may not be associated with breast cancer in Iranian patients. *Oncol Discov.* 2013;1:10.
- Fu L, Wang D, Shah W, et al. Association of human papillomavirus type 58 with breast cancer in Shaanxi province of China. *J Med Virol.* 2015;87:1034-40.
- Van Dongen J, Langerak A, Brüggemann M, et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 concerted action BMH4-CT98-3936. *Leukemia.* 2003; 7:2257-317.
- Hómez B. Hormonas en la mama: de la fisiología a la enfermedad. Revisión. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2008;6:9-14.
- Hernández D, Borges R, Márquez G, et al. Factores de riesgo conocidos para cáncer de mama. *Rev Venez Oncol.* 2010;22:16-31.
- Cantú de León D, Pérez D, Nemcova J, et al. Human papillomavirus (HPV) in breast tumors: prevalence in a group of Mexican patients. *BMC Cancer.* 2009;9:26.
- Antonsson A, Spurr T, Chen A, et al. High prevalence of human papillomaviruses in fresh frozen breast cancer samples. *J Med Virol.* 2011;83:2157-63.
- Aguayo F, Khan N, Koriyama C, et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus infections in breast cancer from Chile. *Infect Agents Cancer.* 2011;6:7.
- Herrera R, Vela T, Carrillo A, et al. High-risk human papillomavirus (HPV) DNA sequences in metaplastic breast carcinomas of Mexican women. *BMC Cancer.* 2013;13:445.
- Pereira A, Lorenzetti M, González R, et al. Presence of human papilloma virus in a series of breast carcinoma from Argentina. *PloS One.* 2013;8:1-4.
- Chang P, Wang T, Yao Q, et al. Absence of human papillomavirus in patients with breast cancer in north-west China. *Med Oncol.* 2012;29:521-5.
- Khan N, Castillo A, Koriyama C, et al. Human papillomavirus detected in female breast carcinomas in Japan. *Br J Cancer.* 2008;99:408-14.
- Rivera R, Delgado J, Painel V, et al. Mecanismo de infección y transformación neoplásica producido por virus papiloma humano en el epitelio cervical. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2006;71:135-40.
- Ryan J, Jones R, Kenney S, et al. Epstein-Barr virus-specific methylation of human genes in gastric cancer cells. *Infect Agent Cancer.* 2010;5:27.
- Mazouni C, Fina F, Romain S, et al. Outcome of Epstein-Barr virus-associated primary breast cancer. *Mol Clin Oncol.* 2015;3:295-8.
- Lorenzetti M, De Matteo E, Gass H, et al. Characterization of Epstein Barr virus latency pattern in Argentine breast carcinoma. *PloS One.* 2010;5:1-7.
- Aboukassim T, Yasmeen A, Akil N, et al. Incidence of Epstein-Barr virus in Syrian women with breast cancer: a tissue microarray study. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11:951-5.
- Xue S, Lampert I, Haldane J, et al. Epstein-Barr virus gene expression in human breast cancer: protagonist or passenger? *Br J Cancer.* 2003;89:113-9.
- Yahia Z, Adam A, Elgizouli M, et al. Epstein Barr virus: a prime candidate of breast cancer aetiology in Sudanese patients. *Infect Agent Cancer.* 2014;9:9.
- Preciado M, Chabay P, Actis A, et al. Epstein-Barr virus in breast carcinoma in Argentina. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129:371-81.



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

www.gamo-smeo.com



ARTÍCULO ORIGINAL

## La interleucina 6 induce transición epitelio-mesénquima en células de cáncer de mama

Juan Francisco Alvarado-Muñoz<sup>1,#</sup>, José Esparza-López<sup>2,4,#</sup>, Elizabeth Escobar-Arriaga<sup>3</sup>, Eliseo Neftali De la Cruz-Escobar<sup>1</sup>, Eucario León-Rodríguez<sup>1</sup> y María de Jesús Ibarra-Sánchez<sup>2,4,\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; <sup>2</sup>Unidad de Bioquímica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; <sup>3</sup>Centro Oncológico, Hospital Ángeles del Pedregal; <sup>4</sup>Red de Apoyo a la Investigación, Coordinación de la Investigación Científica, Universidad Nacional Autónoma de México-Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Recibido el 25 de octubre de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017  
Disponibile en Internet el 4 de agosto de 2017

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;  
Interleucina 6;  
Transición epitelio-  
mesénquima

**Resumen Antecedentes:** El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en México. La mayoría de las muertes se relacionan con la forma de presentación de la enfermedad como localmente avanzada o metastásica. La transición epitelio-mesénquima (TEM) es uno de los pasos indispensables para la metástasis. Diversos factores desencadenan la TEM, entre los que destacan el factor de crecimiento transformante beta, el factor de crecimiento epidérmico y la interleucina 6 (IL-6), entre otros. La TEM se caracteriza por la pérdida de la expresión de E-cadherina y la expresión de N-cadherina y vimentina. En este estudio investigamos el papel de la IL-6 sobre la inducción de TEM. **Método:** Se utilizaron los cultivos primarios MBCDF y MBCD17. Se midió la expresión de E-cadherina mediante *Western blot*. Se estimularon las células con IL-6 para inducir la TEM. Se midió la activación de STAT3 mediante anticuerpos fosfoespecíficos y la expresión de E-cadherina como marcador de TEM. **Resultados:** La estimulación con IL-6 de los cultivos primarios MBCDF y MBCD17 indujo la fosforilación de STAT3-Tyr705 sin alteración de sus valores totales; además, se demostró que la estimulación con IL-6 en las células induce una TEM evidenciada por la pérdida de E-cadherina. **Conclusiones:** Los resultados del presente trabajo sugieren que la IL-6 induce TEM en cultivos primarios de cáncer de mama a través de la fosforilación de STAT3. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [mibarra.innsz@gmail.com](mailto:mibarra.innsz@gmail.com) (M.J. Ibarra-Sánchez) #Los autores contribuyeron por igual a este trabajo.

doi:10.24875/GAMO.17000044

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 cáncer de mama representa globalmente el 25% de todas neoplasias malignas en las mujeres, situándose como la más frecuente en este grupo. En México representa desde el año 2006 la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres<sup>1,2</sup>. En 2012 se reportó un incremento en la incidencia de cáncer de mama, siendo del 2% en 1980 y reportándose para el año 2010 un 5%<sup>2</sup>. El sistema de vigilancia epidemiológica de México público en 2009 una incidencia nacional de 15 casos por 100,000 habitantes, notándose las mayores incidencias en Ciudad de México, Coahuila y Nuevo León, con 17, 18 y 14 casos por 100,000 habitantes, respectivamente, y el Estado con menor incidencia documentada fue Chiapas, con 1.5 casos por 100,000 habitantes. De los datos anteriores hay que hacer notar que en México no existe un registro nacional de cáncer, por lo que lo reportado solo hace un estimado de la situación real del cáncer de mama en el país.

El estudio molecular del cáncer de mama ha permitido clasificar la enfermedad en diferentes subtipos, con el fin de traducir dicha información en terapias dirigidas y definir grupos pronósticos. En las últimas décadas, dicha clasificación ha sufrido modificaciones que representan los avances en investigación y las adaptaciones para la global interpretación de los criterios de clasificación, eliminando un valor en específico del Ki67 y agregando parámetros clínicos y marcadores moleculares multiparamétricos como principales modificaciones. Así, ahora se reconocen como subtipos los luminales, caracterizados por la expresión de receptores hormonales y la no expresión de HER2; estos se subdividen en el tipo luminal A, como aquellos tumores en los que el análisis de inmunohistoquímica evidencia una alta expresión del receptor de estrógenos y del receptor de progesterona, una determinación claramente baja del Ki67, y tumores clasificados por tamaño como T1 y T2 y una afección de ninguno a tres ganglios linfáticos. Si se dispone de acceso a una determinación de marcadores moleculares multiparamétricos (Oncotype DX®, MammaPrint®), el resultado debe ser una valoración de riesgo favorable. Este subtipo representa el 40% de los cánceres de mama y se relaciona con un pronóstico favorable. El subtipo luminal B lo caracteriza la baja expresión de receptores hormonales, un Ki67 claramente alto, la afección nodal mayor de tres ganglios, un grado histológico 3 (tumor poco diferenciado), invasión linfática vascular extensa y tumores voluminosos (T3); estos representan el 20% de los cánceres de mama y se relacionan con un riesgo de muerte de 1.96 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.08-3.54). La sobreexpresión de HER2 (25% de los tumores) o la ausencia de expresión del receptor de estrógenos, del receptor de progesterona y de HER2 se define como «triple negativo» (15-20% de los cánceres de mama). Ambos grupos se consideran de mal pronóstico, con un riesgo de muerte de 7.39 (IC 95%: 1.72-31.77) y 12.41 (IC 95%: 5.82-26.49), respectivamente. Cabe destacar que en las mujeres menores de 40 años con cáncer de mama los factores que más influyen negativamente en la supervivencia global son la infiltración ganglionar o ser del subtipo molecular triple negativo<sup>3,4</sup>. La introducción de agentes dirigidos a blancos moleculares específicos, como el receptor de crecimiento epidérmico (trastuzumab, TDM-1, pertuzumab), han logrado respuestas objetivas en los tumores hasta de un 70% cuando son combinados con quimioterapia, y han mejorado la

supervivencia global. Esto solo es efectivo para un grupo seleccionado de pacientes; sin embargo, se ha visto que con el tiempo la enfermedad logra progresar y adquirir la capacidad de generar metástasis en otros sitios<sup>5</sup>.

Uno de los primeros eventos en la diseminación de las células tumorales es la pérdida de la mayoría de las características epiteliales, a través de cambios drásticos en el citoesqueleto. Esta serie de eventos se conoce como transición epitelio-mesénquima (TEM), un proceso en el que las células epiteliales sufren cambios bioquímicos para transformarse en células mesenquimatosas, se pierden las uniones intercelulares y, por lo tanto, se vuelven alargadas y no polarizadas, lo que les permite moverse a través de la matriz extracelular, con lo cual generan un nuevo tejido con una polaridad diferente al epitelio que le dio origen<sup>6,7</sup>. La TEM no es un proceso exclusivo de las células tumorales; se ha descrito en tres diferentes escenarios biológicos: la TEM tipo 1 participa en la implantación del embrión, la embriogénesis y la organogénesis; la TEM tipo 2 se asocia a la cicatrización de heridas, la regeneración tisular y la fibrosis en órganos como el riñón; y la TEM tipo 3 es la que se encuentra implicada en la tumorigénesis, explicando la progresión de un carcinoma *in situ* a uno invasor<sup>8</sup>, y también se ha asociado con la resistencia a la apoptosis y a fármacos de quimioterapia<sup>9</sup>. El papel de la TEM en el cáncer ya está bien establecido, y se asume que es un componente indispensable para la metástasis<sup>10</sup>. Una vez que las células tumorales alcanzan el sitio de metástasis distante, retoman el fenotipo del tumor primario a través de un proceso llamado transición mesénquima-epitelio. Por lo tanto, los pasos de la TEM parecen ser reversibles, indicando la existencia de componentes dinámicos en la progresión tumoral<sup>11</sup>.

Se han descrito diversos marcadores implicados en la TEM. Uno de los más estudiados es la disminución de la expresión de E-cadherina, proteína involucrada en las uniones célula-célula, la cual baja sus valores al mínimo, con un intercambio por N-cadherina. Existen otros marcadores que son regulados positivamente en la TEM, como son la vimentina, la fibronectina y la actina de músculo liso, y factores de transcripción como Snail, Twist, Slug y ZEB, además de factores de crecimiento como el factor derivado de plaquetas<sup>12-15</sup>. Otras moléculas de adhesión célula-célula, como las claudinas 3, 4 y 7, la  $\alpha$ -catenina, la  $\gamma$ -catenina y las ocludinas, son reguladas negativamente en células con fenotipo mesenquimatoso<sup>13,15</sup>. La TEM es un proceso dinámico y es activado por diversos estímulos del microambiente tumoral, que incluyen factores de crecimiento, interacciones célula tumoral-estroma e hipoxia<sup>16</sup>. Dentro de las señales que activan la TEM se encuentran factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ , *transforming growth factor-beta*), el factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF, *hepatocyte growth factor*), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, *fibroblast growth factor*), los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF, *insulin growth factor*) 1 y 2, y el factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*)<sup>17</sup>.

En los últimos años se ha empezado a tomar en cuenta la influencia del microambiente tumoral en el desarrollo y el comportamiento de los tumores. Se ha visto que existen citocinas y factores de crecimiento secretados por las células que rodean al tumor como agentes cruciales en los procesos biológicos de proliferación, migración, invasividad y metás-

tasis de las células tumorales. Debido a esto se han explorado biomarcadores sistémicos y del microambiente tumoral, que están relacionados con la respuesta inmunitaria innata y adquirida, los cuales han mostrado tener un papel importante en la respuesta antitumoral<sup>18</sup>. El microambiente tumoral está conformado por diversos tipos celulares, que incluyen fibroblastos asociados al tumor, células neuroendocrinas, adipocitos, células inflamatorias del sistema inmunitario, células endoteliales y células de la cadena linfática<sup>19</sup>. Todas estas estirpes celulares contribuyen al desarrollo del tumor secretando factores de crecimiento, metaloproteinasas y citocinas que son necesarios para el desarrollo del tumor<sup>20,21</sup>.

Una de las citocinas que ha sido implicada en la progresión tumoral es la interleucina 6 (IL-6), una citocina pleiotrópica producida por las células hematopoyéticas y las células epiteliales. Desde su identificación en sobrenadantes de cultivos de células mononucleares, se describió su papel en funciones biológicas como la diferenciación de los linfocitos B y la proliferación de los linfocitos T<sup>22,23</sup>. En los cánceres de mama, riñón, próstata y mieloma múltiple se ha correlacionado con mal pronóstico y agresividad tumoral. Estudios recientes sitúan a la IL-6 como un regulador positivo del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*)<sup>24,25</sup>. Se ha encontrado que los valores de IL-6 circulante en las pacientes con cáncer de mama son 10 veces mayores que en las mujeres sanas, existiendo una correlación entre los valores más altos de IL-6 y los estadios más avanzados del cáncer de mama<sup>24,26</sup>. El estudio de la IL-6 en células de cáncer de mama *in vitro* ha arrojado resultados controversiales; por una parte, se ha demostrado su implicación en la resistencia a la doxorubicina y la promoción de la motilidad celular requerida para la metástasis<sup>27,28</sup>, y por otra parte se ha visto que el tratamiento con IL-6 por 6 días a bajas dosis inhibe la proliferación *in vitro* por vía de la activación de la apoptosis por fragmentación del ADN en las células con expresión del receptor de estrógenos<sup>29</sup>. La IL-6 también se ha implicado como un promotor de la TEM, induciendo la represión de la expresión de E-cadherina<sup>30</sup>.

La señalización de la IL-6 se produce a través de la interacción con su receptor y la glucoproteína de unión a la membrana gp130, que se encuentra unida a las cinasas Janus (JAK) 1 y 2. Las JAK se encargan de fosforilar el dominio citoplásmico distal de la gp130, y esta fosforilación sirve para reclutar proteínas que contienen dominios SH2, como STAT3, la cual es posteriormente activada mediante la fosforilación del residuo de tirosina 705 (Tyr705)<sup>23,31-33</sup>, induciendo así su dimerización. El dímero de STAT3 se transloca al núcleo, dando lugar a la transcripción de sus genes blanco. En la TEM mediada por IL-6, STAT3 induce la expresión de otros factores de transcripción como Snail, ZEB, Twist y Slug, que en común generan la represión de la E-cadherina y la transcripción de genes mesenquimales *n-cadherina*, *vimentina*, lo que genera la desintegración de las uniones celulares y la pérdida de la polaridad epitelial<sup>34</sup>. Reportes recientes destacan la importancia oncogénica de la activación persistente de STAT3, proponiendo a la producción autocrina y la estimulación paracrina de IL-6 como el mecanismo de la activación constitutiva de STAT3. En el microambiente tumoral, y los frentes invasivos tumorales, se ha observado la presencia de células inflamatorias, lo que propone a IL-6 como agente tumorigénico a través de la activación de la vía de JAK/STAT<sup>11,35</sup>. Lo anterior sitúa a la TEM como indis-

pensable para la generación de metástasis, observando a la vez que dicho proceso es reversible y permite a la célula tumoral retomar un fenotipo epitelial una vez alcanzado el sitio de la metástasis<sup>10</sup>.

Por otra parte, en nuestro laboratorio se encontró que el EGF induce TEM medida como la disminución de E-cadherina y la expresión de vimentina a través de la inducción del factor de transcripción Snail<sup>36</sup>. Dados estos antecedentes, en el presente trabajo analizamos el efecto de la IL-6 en la inducción de TEM. Se utilizó un modelo de cultivos primarios de cáncer de mama a los cuales se indujo la TEM con IL-6, y se investigó el cambio en los marcadores epiteliales (E-cadherina). Los resultados mostraron que la IL-6 induce en la TEM con la característica pérdida de E-cadherina.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Reactivos

Se utilizaron anticuerpos primarios contra E-cadherina, tubulina, pSTAT3 (Tyr705) y STAT3 de Santa Cruz Biotechnology (Santa Cruz, CA, EE.UU.). La E-cadherina se obtuvo de Cell Signalling Technology (Cambridge, MA, EE.UU.). Los anticuerpos secundarios frente a ratón o conejo se adquirieron de Jackson ImmunoResearch (West Grove, PA, EE.UU.). La IL-6 se obtuvo de PeproTech (Rocky Hill, NJ, EE.UU.).

### Cultivo celular

Los cultivos celulares primarios MBCDF y MBCD17, que se derivaron a partir de una biopsia del producto de una mastectomía realizada a una paciente con cáncer de mama (protocolo aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ref. 1549, BQO-008-06/9-1), fueron mantenidos en medio RPMI-1640 suplementado con un 10% de suero fetal bovino, antibiótico y antimicótico (Invitrogen Corporation, Camarillo, CA, EE.UU.) a 37 °C en una atmósfera humidificada con un 5% de CO<sub>2</sub>.

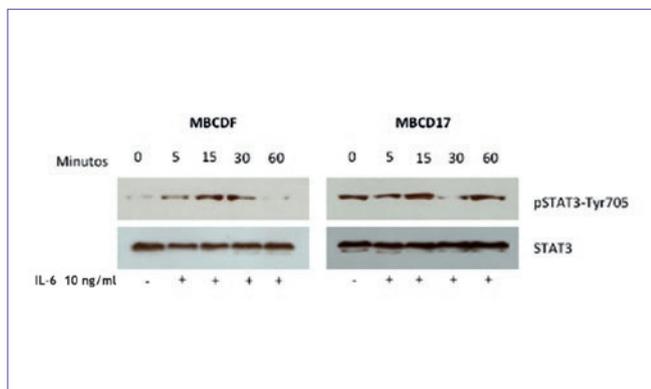
### Estimulación celular

Se realizaron ensayos de estimulación con IL-6 para evaluar, mediante *Western blot*, la fosforilación de STAT3 usando un anticuerpo fosfoespecífico contra pSTAT3 Y705 en células MBCDF y MBCD17. Para ello se sembraron 1 × 10<sup>6</sup> células en platos de cultivo de 60 mm, mantenidas con medio RPMI-1640 suplementado con un 0.1% de suero fetal bovino. Las células se dejaron adherir toda la noche a 37 °C con un 5% de CO<sub>2</sub>. Se estimuló con IL-6 1 ng/ml por los siguientes tiempos: 0, 5, 15, 30 y 60 minutos.

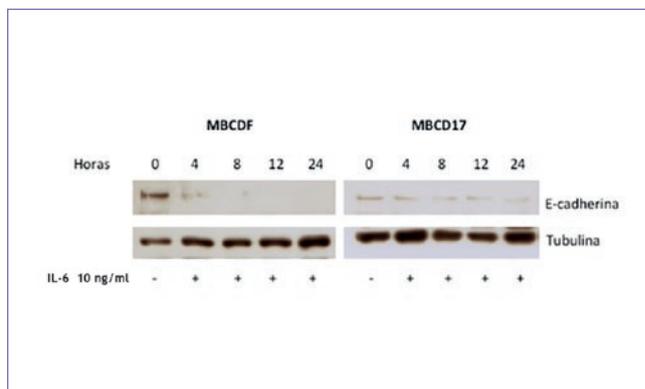
Para los ensayos de inducción y reversión de la TEM en células con fenotipo epitelial MBCD17 se diseñaron dos modelos experimentales; en el primero se utilizaron tiempos cortos de inducción de TEM con IL-6, de 0, 4, 8, 12 y 24 horas.

### Ensayo de inmunoblot (*Western blot*)

Las células estimuladas fueron lisadas con un *buffer* de lisis que contiene HEPES 50 mM (pH 7.4), EDTA 1 mM, NaCl 250 mM, un 1% de nonidato, NaF 10 mM y 1X de inhibidores de



**Figura 1.** La IL-6 induce la fosforilación de STAT3 en células de cáncer de mama MBCDF y MBCD17. Las células fueron tratadas con 5 ng/ml de IL-6 a 0, 5, 15, 30 y 60 minutos, se realizó *Western blot* para analizar la fosforilación de STAT3 en la Tyr705, y se utilizó como control STAT3 total.



**Figura 2.** La IL-6 induce la pérdida de la expresión de E-cadherina en células de cáncer de mama MBCDF y MBCD17. Las células fueron tratadas con 5 ng/ml de IL-6 a 0, 4, 8, 12 y 24 horas, se realizó *Western blot* para analizar la expresión de E-cadherina (panel superior) y se utilizó un anticuerpo antitubulina como control de carga (panel inferior).

proteasas (Complete, EDTA-free, Roche). Se sometieron a electroforesis 25  $\mu$ g de proteína total en geles de poliacrilamida desnaturizante y fueron transferidos a una membrana de Immobilon-P PVDF (Millipore Corp Bedford, MA, EE.UU.); estas fueron bloqueadas durante 60 minutos en leche descremada al 5% en PBS-Tween al 0.05%. Posteriormente se incubaron con los respectivos anticuerpos primarios toda la noche a 4 °C en agitación. Después, las membranas se incubaron con los anticuerpos secundarios contra ratón-HRP o contra conejo-HRP, según fuera el caso, por 45 minutos. La señal fue visualizada mediante quimioluminiscencia utilizando el *kit* Super Signal West Pico (Thermo, Rockford, IL, EE.UU.), y finalmente se expuso a una película radiográfica Kodak.

## RESULTADOS

### La interleucina 6 induce la fosforilación de STAT3 en células de cáncer de mama

Está bien establecido que la IL-6 señala a través de la activación de STAT3<sup>31</sup>. Para demostrar que en los cultivos primarios de cáncer de mama que utilizamos la IL-6 induce la activación de STAT3, estimulamos las células MBCDF y MBCD17 con 5 ng/ml de IL-6 por diferentes tiempos. La activación de STAT3 se midió como la fosforilación de la Tyr715 de STAT3 utilizando anticuerpos fosfoespecíficos. Los resultados demuestran que la IL-6 induce la fosforilación de STAT3. La cinética de la fosforilación en pSTAT3-Tyr705 tuvo un pico de activación en las células MBCDF entre los 15 y 30 minutos, mientras que en las células MBCD17 tuvo un pico de activación de pSTAT3-Tyr705 a los 15 minutos (Fig. 1). Estos resultados confirman que, en los cultivos, la IL-6 señala a través de la activación de STAT3.

### La interleucina 6 induce la transición epitelio-mesénquima

Una vez demostrado que la IL-6 induce la fosforilación de STAT3 en células de cultivos primarios de cáncer de mama, investigamos si la estimulación con IL-6 provoca una disminu-

nución en la expresión de E-cadherina como marcador de TEM. Se encontró que la IL-6 induce una ligera caída en la expresión de E-cadherina a partir de las 4 horas, que se vuelve más pronunciada a partir de las 12 horas; como control de carga se utilizó un anticuerpo contra la tubulina. Estos resultados sugieren que la IL-6 induce cambios rápidos en la expresión de E-cadherina, como un marcador de que la célula tumoral entra en el proceso de TEM (Fig. 2).

## DISCUSIÓN

La TEM es uno de los pasos más críticos en el desarrollo de la metástasis, y por ello la descripción de los mecanismos moleculares por los cuales se activa y el modo en que puede ser inhibida o revertida son de gran relevancia para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. En el presente trabajo presentamos evidencia de que, en células primarias de cáncer de mama, la IL-6 induce TEM a través de la disminución de E-cadherina. Estos datos sugieren que la IL-6 es una citocina importante dentro del microambiente tumoral que participa en el proceso de metástasis en el cáncer de mama.

Una de las principales causas de muerte de las pacientes con cáncer de mama es la metástasis. En el proceso de la metástasis se incluyen diversos pasos por los que una célula transformada tiene que pasar para migrar a un sitio distante. Entre los pasos cruciales de este proceso se encuentra la TEM, que se caracteriza por la pérdida de la polaridad de la célula y la adquisición de propiedades invasivas<sup>9,11</sup>. Para poder estudiar las propiedades metastásicas de una célula desarrollamos un modelo *in vitro* de TEM basado en cultivos primarios de cáncer de mama. La TEM es un proceso dinámico y es activado por diversos estímulos del microambiente tumoral que incluyen factores de crecimiento, interacciones célula tumoral-estroma e hipoxia<sup>16</sup>. Dentro de las señales que activan la TEM se encuentran factores de crecimiento, como el TGF- $\beta$ , el HGF, el FGF, los IGF 1 y 2, y el EGF<sup>17</sup>. La IL-6 es una citocina inflamatoria que se ha asociado a la TEM<sup>30,37</sup>. En nuestro modelo de cultivos primarios de cáncer de mama, estimulamos con IL-6 células con marcadores epiteliales (MBCDF y MBCD17) tratando de inducir TEM, y demostramos que la IL-6 induce una disminución de la ex-

presión de E-cadherina, en horas, a través de la vía de fosforilación de STAT3. Estos resultados demuestran que, en nuestro modelo *in vitro* de cultivos primarios de cáncer de mama, el tratamiento con IL-6 es capaz de inducir la TEM, como lo demuestra la pérdida de la expresión de E-cadherina.

## CONCLUSIONES

En resumen, nuestro trabajo demuestra que la IL-6 es un potente inductor de la TEM a través de la activación de STAT3 en cultivos de primarios de cáncer de mama. Las implicaciones de esto sugieren que la presencia de IL-6 en el microambiente tumoral confiere un alto potencial metastásico. Estos datos apoyan el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento para el cáncer de mama, como podría ser la inhibición de la IL-6 como un abordaje atractivo para interferir con la TEM.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359-86.
2. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2011;378:1461-84.
3. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26:1533-46.
4. Haque R, Ahmed SA, Inzhakova G, et al. Impact of breast cancer subtypes and treatment on survival: an analysis spanning two decades. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21:1848-55.
5. Hortobagyi GN. Developments in chemotherapy of breast cancer. *Cancer*. 2000;88:3073-9.
6. Nantajit D, Lin D, Li JJ. The network of epithelial-mesenchymal transition: potential new targets for tumor resistance. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141:1697-713.
7. Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7:131-42.
8. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009;119:1420-8.
9. Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2010;15:117-134.
10. Christiansen JJ, Rajasekaran AK. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis. *Cancer Res*. 2006;66:8319-26.
11. Hugo H, Ackland ML, Blick T, et al. Epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transitions in carcinoma progression. *J Cell Physiol*. 2007;213:374-83.
12. Sethi S, Macoska J, Chen W, et al. Molecular signature of epithelial-mesenchymal transition (EMT) in human prostate cancer bone metastasis. *Am J Trans Res*. 2010;3:90-9.
13. Gurzu S, Turdean S, Kovacs A, et al. Epithelial-mesenchymal, mesenchymal-epithelial, and endothelial-mesenchymal transitions in malignant tumors: an update. *World J Clin Cases*. 2015;3:393-404.
14. Wu ZQ, Li XY, Hu CY, et al. Canonical Wnt signaling regulates Slug activity and links epithelial-mesenchymal transition with epigenetic breast cancer 1, early onset (BRCA1) repression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:16654-9.
15. Rito M, Schmitt F, Pinto AE, et al. Fibromatosis-like metaplastic carcinoma of the breast has a claudin-low immunohistochemical phenotype. *Virchows Arch*. 2014;465:185-91.
16. Wang S, Li S, Yang X, et al. Elevated expression of T-lymphoma invasion and metastasis inducing factor 1 in squamous-cell carcinoma of the head and neck and its clinical significance. *Eur J Cancer*. 2014;50:379-87.
17. Foroni C, Brogini M, Generali D, et al. Epithelial-mesenchymal transition and breast cancer: role, molecular mechanisms and clinical impact. *Cancer Treat Rev*. 2012;38:689-97.
18. Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol*. 2013;14:1014-22.
19. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell*. 2012;21:309-22.
20. Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell*. 2010;141:52-67.
21. Whiteside TL. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene*. 2008;27:5904-12.
22. Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26:475-87.
23. Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine*. 2014;70:11-20.
24. Bachelot T, Ray-Coquard I, Menetrier-Caux C, et al. Prognostic value of serum levels of interleukin 6 and of serum and plasma levels of vascular endothelial growth factor in hormone-refractory metastatic breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2003;88:1721-6.
25. Lippitz BE, Harris RA. Cytokine patterns in cancer patients: a review of the correlation between interleukin 6 and prognosis. *Oncoimmunology*. 2016;5:e1093722.
26. Kozłowski L, Zakrzewska I, Tokajuk P, et al. Concentration of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and interleukin-10 (IL-10) in blood serum of breast cancer patients. *Rocz Akad Med Białymst*. 2003;48:82-4.
27. Conze D, Weiss L, Regen PS, et al. Autocrine production of interleukin 6 causes multidrug resistance in breast cancer cells. *Cancer Res*. 2001;61:8851-8.
28. Arihiro K, Oda H, Kaneko M, et al. Cytokines facilitate chemotactic motility of breast carcinoma cells. *Breast Cancer*. 2000;7:221-30.
29. Chiu JJ, Sgagias MK, Cowan KH. Interleukin 6 acts as a paracrine growth factor in human mammary carcinoma cell lines. *Clin Cancer Res*. 1996;2:215-21.
30. Asgeirsson KS, Olafsdottir K, Jonasson JG, et al. The effects of IL-6 on cell adhesion and e-cadherin expression in breast cancer. *Cytokine*. 1998;10:720-8.
31. Heinrich PC, Behrmann I, Muller-Newen G, et al. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem J*. 1998;334:297-314.
32. Kamran MZ, Patil P, Gude RP. Role of STAT3 in cancer metastasis and translational advances. *Biomed Res Int*. 2013;2013:421821.
33. Xiong H, Hong J, Du W, et al. Roles of STAT3 and ZEB1 proteins in E-cadherin down-regulation and human colorectal cancer epithelial-mesenchymal transition. *J Biol Chem*. 2012;287:5819-32.
34. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15:178-96.
35. Bromberg JF, Wrzeszczynska MH, Devgan G, et al. Stat3 as an oncogene. *Cell*. 1999;98:295-303.
36. Moreno-Jaime B. La metformina induce la transición epitelio-mesénquima inducida por EGF en células de cáncer de mama. México, D.F.: División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; 2015.
37. Johnston PG, Rondonone CM, Voeller D, et al. Identification of a protein factor secreted by 3T3-L1 preadipocytes inhibitory for the human MCF-7 breast cancer cell line. *Cancer Res*. 1992;52:6860-5.



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

www.gamo-smeo.com



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Consenso multidisciplinario y multiinstitucional de la utilidad del cetuximab en el tratamiento de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello

Grupo Multidisciplinario de Tumores de Cabeza y Cuello (GMTCC), Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO)

José Luis Barrera-Franco, Yolanda Bautista-Aragón, José Francisco Gallegos-Hernández\*, Martín Granados-García, Héctor Gurrola-Machuca, Alejandro Juárez-Ramiro, Pomponio José Luján-Castilla, Federico Maldonado-Magos, Gabriela Núñez Guardado y Michelle Aline Villavicencio Queijeiro

*Hospital de Oncología, CMN SXXI, IMSS, Ciudad de México, México*

Recibido el 11 de noviembre de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 4 de agosto de 2017

### PALABRAS CLAVE

Cetuximab;  
Cáncer de cabeza  
y cuello;  
Cáncer escamoso  
de cabeza y cuello

**Resumen** El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) se expresa con preferencia en los carcinomas escamosos de cabeza y cuello (CE-CC) y es un blanco terapéutico prometedor. El cetuximab (CTX) es el único agente cuyo blanco es el EGFR que ha sido aprobado para el tratamiento del carcinoma epidermoide. La indicación aprobada por la Food and Drug Administration en 2006 señala el uso de CTX en combinación con radioterapia para el tratamiento de CE-CC locorregionalmente avanzados irreseccables, exceptuando el carcinoma nasofaríngeo. En 2011 se aprobó el uso de CTX en combinación con platino y 5-fluorouracilo como tratamiento de primera línea en CE-CC recurrente o metastásico. Para homogeneizar y llegar a un consenso multiinstitucional y multidisciplinario con base en evidencia científica, se realizó una reunión en la que se revisó la literatura existente y se discutió el papel del cetuximab en el tratamiento de pacientes con CE-CC. Este trabajo revisa las indicaciones actuales basadas en la evidencia del uso de CTX en el tratamiento de pacientes con CE-CC. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [jfgalh61@gmail.com](mailto:jfgalh61@gmail.com) (J.F. Gallegos-Hernández)

## INTRODUCCIÓN

El cetuximab (CTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (anti-EGFR). La unión del anticuerpo al receptor bloquea la unión de los ligandos endógenos (epirregulina, anfirregulina, betacelulina, factor de crecimiento transformante y EGF) y promueve la internalización del receptor, conduciendo a la desregularización de la cascada de señalización del EGFR. El bloqueo inhibe la proliferación celular, la angiogénesis y la metástasis, y restaura la apoptosis. En el exterior celular, promueve que células citotóxicas del sistema inmunitario ataquen las células tumorales que expresan EGFR, debido al reconocimiento de la región Fc de IgG1 por células *natural killer*. El CTX asociado a radioterapia inhibe la reparación del ADN y la angiogénesis tumoral, al tiempo que facilita la apoptosis, radiosensibiliza las células en fase G1 y reduce la radiorresistencia de las células en fase S<sup>1-3</sup>.

El tratamiento de elección en el cáncer escamoso de cabeza y cuello (CE-CC) ha sido la cirugía seguida de radioterapia (RT); sin embargo, en etapas locorregionalmente avanzadas o inoperables, la asociación de quimioterapia (QT) y RT (QTRT) surgió en la década de 1990 como una alternativa que ofrecía un mejor control que la radioterapia sola. Estudios posteriores demostraron que la QTRT concomitante tuvo resultados superiores al compararla con la RT sola, mejorando la supervivencia global (SG) de pacientes con tumores irreseccables, en pacientes con alto riesgo de recaída después de cirugía y como opción conservadora no quirúrgica de elección en los tumores laríngeos y faríngeos avanzados candidatos a laringectomía. Sin embargo, la toxicidad surgió como limitante para su administración sistemática en pacientes a menudo frágiles y con seria comorbilidad. El conocimiento de los receptores y de las vías de señalización involucradas en la génesis y la progresión de los CE-CC llevó al desarrollo de anticuerpos monoclonales anti-EGFR y moléculas inhibitoras de cinasas de tirosina. El CTX, un anticuerpo monoclonal, se ha ensayado en asociación con QT y RT, y ha demostrado actividad con un perfil de toxicidad favorable. La indicación aprobada por la Food and Drug Administration en 2006 señala el uso de CTX en combinación con RT para el tratamiento de los CE-CC locorregionalmente avanzados irreseccables, exceptuando el carcinoma nasofaríngeo, en enfermedad persistente a otros tratamientos, en un intento de preservación orgánica (larínge) y en forma concomitante con RT en la enfermedad locorregionalmente avanzada. En 2011 se aprobó el uso de CTX en combinación con platino y 5-fluorouracilo (5-FU) como tratamiento de primera línea en CE-CC recurrente o metastásico. Este trabajo revisa las indicaciones actuales, basadas en la evidencia existente, del uso de CTX en el tratamiento de pacientes con CE-CC.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Fue integrado un panel compuesto por 11 especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello de diferentes disciplinas, que representaban a las instituciones de salud que mayor número de pacientes con CE-CC tratan en México, con tres oncólogos médicos, cuatro radiooncólogos y cuatro cirujanos oncólogos que se reunieron en la Ciudad de México el 2 de mayo de 2016. El encuentro fue

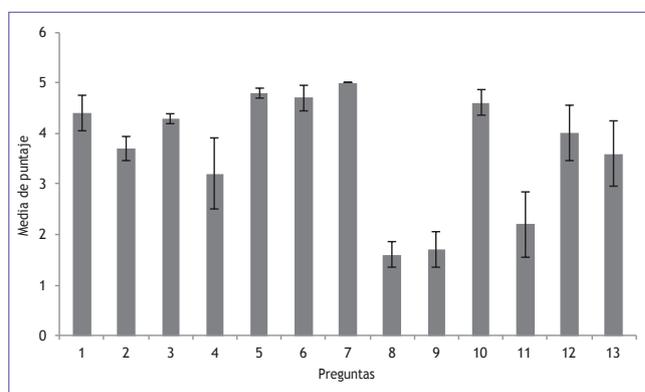


Figura 1. Resultados del cuestionario aplicado en el *Advisory Board*. Los números de las preguntas están asociados a la tabla 1. Las desviaciones están representadas en cada barra.

moderado por un oncólogo médico. El objetivo del encuentro fue generar un diagnóstico sobre la percepción actual del uso de CTX en el CE-CC y lograr un consenso con base en la evidencia científica actual de las posibles aplicaciones del medicamento, apegado a las características del país. Previo a la junta, los participantes respondieron un cuestionario de 13 preguntas (Tabla 1) que se plantearon basándose en una revisión de la literatura previamente realizada. Los participantes cuantificaron sus respuestas de acuerdo a una escala de nivel de acuerdo-desacuerdo del 1 al 5 (donde 1 es total desacuerdo y 5 total acuerdo).

## RESULTADOS

Los resultados son presentados en la figura 1 de acuerdo con las preguntas de la tabla 1.

## DISCUSIÓN

### Pregunta 1: En la enfermedad localmente avanzada, ¿considera que la adición de cetuximab a la radioterapia representa un beneficio clínico para el paciente?

Bonner, et al.<sup>4</sup> condujeron un estudio de fase III para evaluar CTX asociado RT en pacientes con cáncer escamoso localmente avanzado de orofaringe, hipofaringe y larínge, no candidatos a cirugía. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a RT y CTX concomitante en dosis semanales convencionales (n = 211) o RT sin CTX (n = 213) durante 6-7 semanas. El control locorregional fue de 24.4 meses en los pacientes con CTX y de 14.9 meses sin CTX (p = 0.005). Después de un seguimiento promedio de 54 meses, la SG fue de 49.0 y 29.3 meses con y sin CTX, respectivamente (p = 0.03), y la supervivencia libre de progresión (SVLP) fue de 17.1 y 12.4 meses con y sin CTX; finalmente, la adición de CTX disminuyó el riesgo de progresión (p = 0.006) y de muerte en un 26%. El estudio concluyó que el tratamiento concomitante de RT y CTX mejora el control locorregional y reduce la mortalidad sin incrementar los eventos adversos más comunes asociados a la RT. La SG a 5 años<sup>5</sup> fue del 45.6 y el 36.4% en los grupos con y sin CTX. La SG fue mayor en los pacientes

que desarrollaron exantema acneiforme (grado 2 como mínimo) que en aquellos que desarrollaron exantema de grado 1 o no lo presentaron ( $p = 0.002$ ). Este fue el primer estudio que demostró un efecto aditivo de CTX a la RT mejorando la supervivencia de los cánceres escamosos avanzados respecto a la RT sola. Al publicarse este estudio, la QTRT concomitante se había constituido en el estándar de tratamiento de los CE-CC irreseccables. Dattatreya y Goswami<sup>6</sup> registraron 19 pacientes con cánceres irreseccables tratados con CTX/RT con el esquema de Bonner, y obtuvieron una respuesta global del 68.42% y una SG a 2 años del 84%. A 2 años de finalizado el protocolo, 13 pacientes se mantenían sin progresión. Estos resultados corroboraron lo descrito por Bonner, et al.<sup>4,5</sup> previamente. Okano, et al.<sup>7</sup> evaluaron el CTX con incremento de RT concomitante en 22 pacientes en las dosis convencionales de CTX por 7 semanas con RT: 1.8 Gy una vez al día por 3.6 semanas seguido de 1.8 Gy en la mañana y 1.5 Gy en la tarde por 2.4 semanas. Todos los pacientes completaron al menos el 70% del esquema. A las 8 semanas, la respuesta global fue del 82%. La [tabla 2](#) compila diferentes resultados de estudios con CTX en enfermedad localmente avanzada. En resumen, la adición de CTX a la RT mejora la SG y el control locorreccional al compararse con RT sola.

### **Pregunta 2: En la enfermedad localmente avanzada, ¿considera la eficacia de cetuximab concomitante con radioterapia equivalente a la eficacia de la quimiorradioterapia?**

No existen estudios comparativos entre CTX/RT y QTRT a dosis altas. Lefebvre, et al.<sup>13</sup> compararon los dos grupos tras

la QT de inducción (116 casos) y no observaron diferencias significativas entre los dos grupos respecto a preservación de la laringe (95 vs. 93%), preservación de la función laríngea (87 vs. 82%) y SG (92 vs. 89%, respectivamente). Levy, et al.<sup>23</sup> realizaron una comparación indirecta a través de un metaanálisis que incluyó estudios con cisplatino (CDDP) más RT vs. RT y CTX más RT vs. RT sola. El estudio no encontró evidencia de superioridad entre QTRT y CTX/RT al analizar los resultados de control locorreccional y SG. Los dos tratamientos pueden considerarse igualmente eficaces cuando se administran junto con RT. La elección puede hacerse basándose en el perfil de toxicidad. En resumen, CTX/RT ofrece la misma posibilidad de preservación orgánica que la QTRT, pero no existen estudios que comparen ambos tratamientos en enfermedad localmente avanzada.

### **Pregunta 3: En enfermedad localmente avanzada, ¿considera que existe un beneficio al usar cetuximab concomitante con radioterapia después de la quimioterapia de inducción?**

Lefebvre, et al.<sup>13</sup> compararon la eficacia y la seguridad de la QT de inducción seguida por QTRT o CTX/RT con el objetivo de preservar la laringe. Pacientes no tratados con cáncer de laringe/hipofaringe en estadio III o IV recibieron tres ciclos de QT de inducción con 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel y CDDP, cada uno el primer día, y 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU los días 1 a 5. Los pacientes con respuestas inferiores al 50% se sometieron a laringectomía. Los pacientes con respuestas superiores fueron aleatoriamente asignados a RT convencional (70 Gy) y

**Tabla 1.** Preguntas del cuestionario del *Advisory Board*

1 Eficacia	1.1	En la enfermedad localmente avanzada, ¿considera que la adición de cetuximab a la radioterapia representa un beneficio clínico para el paciente?
	1.2	En la enfermedad localmente avanzada, ¿considera la eficacia de cetuximab concomitante con radioterapia equivalente a la eficacia de la quimiorradioterapia?
	1.3	En la enfermedad localmente avanzada, ¿considera que existe un beneficio al usar cetuximab concomitante con radioterapia después de la quimioterapia de inducción?
	1.4	En la enfermedad recurrente o metastásica, ¿considera la eficacia de cetuximab concomitante con quimioterapia equivalente a la eficacia de la quimioterapia sola?
2 Toxicidad	2.1	En la enfermedad localmente avanzada y recurrente o metastásica, ¿considera que el perfil de toxicidad del cetuximab es predecible y manejable?
	2.2	En la enfermedad localmente avanzada, ¿considera que existen diferencias entre el perfil de toxicidad de la quimiorradioterapia y el de la biorradioterapia?
	2.3	En la enfermedad recurrente o metastásica, ¿considera que el perfil de toxicidad del cetuximab permite su uso como terapia de mantenimiento a largo plazo?
3 Calidad de vida	3.1	En la enfermedad localmente avanzada, ¿la adición de cetuximab a la radioterapia afecta negativamente la calidad de vida del paciente?
	3.2	En la enfermedad recurrente o metastásica, ¿la adición de cetuximab a la quimioterapia afecta negativamente la calidad de vida del paciente?
4 Apego a la terapia	4.1	En la enfermedad localmente avanzada, ¿considera las tasas de apego a la terapia con cetuximab concomitante con radioterapia más favorables respecto a la quimiorradioterapia?
	4.2	En la enfermedad recurrente o metastásica, ¿considera que la adición de cetuximab a la quimioterapia afecta negativamente las tasas de apego a la terapia?
5 Factibilidad de cirugía de rescate	5.1	¿Considera que los pacientes tratados con biorradioterapia podrían presentar mayor factibilidad de rescate y menores complicaciones posoperatorias?
6 Costo-beneficio	6.1	En la enfermedad localmente avanzada, ¿considera que el uso de cetuximab concomitante con radioterapia es costo-benéfico?

**Tabla 2.** Cetuximab en carcinomas escamosos locorregionalmente avanzados de cabeza y cuello.

(n)	Tratamiento			Indicadores clínicos						Autores
	Neoadyuvancia	Primera línea	Adyuvancia	RG	RC	RP	SG	SVLP	CLR	
47	CTX+P+Ca	RT o QTRT o QX			19%	77%	91% 3 a	87% 3 a		Kies, et al. 2010 <sup>9</sup>
30	CTX+P+C+5-FU	RT+CDDP			53%		84% 2 a	65% 2 a		Adkins, et al. 2013 <sup>9</sup>
22	CTX+D+C+5-FU	RT+CTX			3/18	15/18				Charalambakis et al. 2013 <sup>10</sup>
74	CTX+P+Ca	RT+CTX+P+Ca					78% 3 a	55% 3 a		Wanebo, et al. 2014 <sup>11</sup>
39	CTX+D+CDDP	RT+CTX+CDDP	CTX				74% 3 a	70% 3 a		Argiris, et al. 2010 <sup>12</sup>
211		RT+CTX					49 m	17.1 m	24.4 m	Bonner, et al. 2006 <sup>4</sup>
19		RT+CTX			68.4%		84% 2 a			Dattatreya, et al. 2011 <sup>6</sup>
22		RT+CTX			82%					Okano, et al. 2013 <sup>7</sup>
116	TPF	RT+CTX					89% a 18 m			Lefebvre, et al. 2013 <sup>13</sup>
49	TPF	RT+CTX			33/44		63% 2 a	59% 2 a		Keil, et al. 2013 <sup>14</sup>
36	TPF	RT+CTX			60.6%	33.3%				Rampino, et al. 2012 <sup>15</sup>
91		RT+CTX	CTX						59% 1 a	Mesía, et al. 2013 <sup>16</sup>
20		RT+CTX+G			100%	61.5%	38.5%	53 m		Granados, et al. 2011 <sup>17</sup>
60		RT+CTX+CDDP	CTX		66.7%	39%	28%	66% 2 a	47% 2 a	
								19.4 m		Egloff, et al. 2014 <sup>18</sup>
238		RT+CTX+CDDP					69% 2 a	57% 2 a		Harari, et al. 2014 <sup>19</sup>
		RT+CTX+D					79% 2 a	66% 2 a		
45		RT+CTX+CDDP+5-FU			71%		32.6 m	21 m		Merlano, et al. 2011 <sup>20</sup>
43		RT+CTX+P+Ca			84%		59% 3 a	58% 3 a	72% 3 a	Suntharalinga, et al. 2012 <sup>21</sup>
33		RT+CTX+5-FU+H					86% 2 a	69% 2 a	83% 2 a	Kao, et al. 2011 <sup>22</sup>

a: años; Ca: carboplatino; CDDP: cisplatino; CLR: control locorregional; CTX: cetuximab; D: docetaxel; 5-FU: 5-fluorouracilo; G: gemcitabina; H: hidroxiurea; m: meses; n: número de pacientes; P: paclitaxel; QTRT: quimiorradioterapia; QX: cirugía; RC: respuesta completa; RG: respuesta global; RP: respuesta parcial; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SVLP: supervivencia libre de progresión; TPF: taxano, platino y fluorouracilo.

CDDP (100 mg/m<sup>2</sup> por día), los días 1, 22 y 43 de RT (grupo A), o a RT convencional y CTX a dosis convencionales durante la RT (grupo B). Tres meses después se evaluó la preservación de órgano y 18 meses después se evaluó la función laríngea y la SG. De los 153 casos iniciales, fueron analizados 116 y no se observaron diferencias significativas entre los grupos A y B en cuanto a preservación de la laringe (95 vs. 93%), preservación de la función laríngea (87 vs. 82%) y SG (92 vs. 89%). Sin embargo, la tolerabilidad del tratamiento fue superior con CTX/RT y la cirugía de rescate solo fue factible en los pacientes sometidos a CTX/RT. La toxicidad aguda de la QTRT generó más cambios de protocolo en comparación con CTX/RT. El 22.4% de los pacientes con QTRT desarrollaron toxicidad renal crónica. Respecto al cumplimiento de la terapia, el 42% de los pacientes recibieron los tres ciclos planeados de CDDP en el grupo A y el 71% de los pacientes recibieron los siete ciclos planeados de CTX en el grupo B. El estudio corroboró el favorable perfil de toxicidad del esquema con CTX, así como mayores tasas de cumplimiento, y no mostró superioridad clínica de la QTRT frente a la BTRT en la fase de consolidación del tratamiento. Dos estudios más exploraron la eficacia de la QT de inducción seguida de CTX/RT. Keil, et al.<sup>14</sup> evaluaron 49 pacientes que recibie-

ron tres ciclos de QT de inducción: docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>), CDDP (75 mg/m<sup>2</sup>) el día 1 y 5-FU (750 mg/m<sup>2</sup> al día) en los días 1 a 5, seguido de CTX/RT con CTX en dosis semanales convencionales. Cuarenta y cuatro pacientes recibieron RT más CTX. A los 3 meses, se observó respuesta completa en 33 pacientes. Dos años después, 25 pacientes mantenían la respuesta completa. La SVLP a 2 años fue del 59%, y la SG a 2 años fue del 63%. Los efectos adversos más comunes fueron radiodermatitis (30%), mucositis (27%) y neutropenia no febril (17%). Rampino, et al.<sup>15</sup> también valoraron dos ciclos de docetaxel, CDDP y 5-FU seguidos de CTX/RT. De 36 pacientes en estadios III y IV, el 60.6% tuvieron respuesta completa y el 33.3% respuesta parcial. La toxicidad incluyó neutropenia febril (6%) durante la inducción, y dermatitis (48%), mucositis (33%) y disfagia (12%) durante la fase de CTX/RT. En resumen, la CTX/RT posterior a la QT de inducción en los pacientes respondedores como intento de preservación orgánica ofrece los mismos resultados que la QTRT, con mejor perfil de seguridad y mayor apego a la terapia. En adición, la cirugía de rescate en pacientes que fallan posteriormente a CTX/RT tiene mayor tasa de éxito y menor tasa de complicaciones que la de los pacientes tratados con QTRT concomitantes.

**Tabla 3.** Cetuximab en carcinomas recurrentes o metastásicos de cabeza y cuello

(n)	Tratamiento	Indicadores clínicos						Referencia
		RG	RC	RP	SG	SVLP	CLR	
117	CDDP+CTX	26			9.2 m	4.2 m		Burtness, 2005 <sup>29</sup>
96	CDDP+CTX		10		6.1 m	2.8 m	53%	Baselga, 2005 <sup>30</sup>
222	CDDP o Ca+5-FU+CTX		36		10.1 m	5.6 m		Vermorken, 2008 <sup>31</sup>
121	CDDP+5-FU+CTX	24			11.0 m	8.0 m	48.9%	De Mello, et al. 2014 <sup>28</sup>
33	CDDP+5-FU+CTX	36			14.1 m	4.1 m	88%	Yoshino, et al. 2013 <sup>26</sup>
68	CDDP+5-FU+CTX	56			12.6 m	6.6 m		Guo, et al. 2014 <sup>27</sup>
46	P+CTX	54	22	32	8.1 m	4.2 m	80%	Hitt, et al. 2012 <sup>32</sup>
22	P+CTX	55			9.1 m	5.4 m		Jimenez, et al. 2013 <sup>33</sup>
42	P+CTX	38			7.6 m	3.9 m	74%	Perón, et al. 2012 <sup>34</sup>
84	CTX+D			11	6.7 m	3.1 m	51%	Knoedler, et al. 2013 <sup>35</sup>
54	CDDP+D+CTX	44			14 m	6.2 m		Guigay, et al. 2015 <sup>36</sup>
73	RT+CTX	59.4			18 m	15 m		Jensen, et al. 2010 <sup>37</sup>
18	RT+CTX	47			8.3 m	7.3 m	33% 1a	Balermipas, et al. 2012 <sup>38</sup>
	RT+CTX				44% 1a			
70	RT+CTX				24.5 m			Heron, et al. 2011 <sup>39</sup>
60	RT+CTX	58.4			47.5% 1a		91.7%	Lartigau, et al. 2013 <sup>40</sup>
50	RT+CTX				10 m	33% 1a		Vargo, et al. 2015 <sup>41</sup>
					40% 1a			
28	RT+CTX				64 1a	49 1a	51% 1a	Vargo, et al. 2014 <sup>42</sup>

a: años; Ca: carboplatino; CDDP: cisplatino; CLR: control locorregional; CTX: cetuximab; D: docetaxel; 5-FU: 5-fluorouracilo; G: gemcitabina; H: hidroxurea; m: meses; n: número de pacientes; P: paclitaxel; QTRT: quimiorradioterapia; QX: cirugía; RC: respuesta completa; RG: respuesta global; RP: respuesta parcial; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SVLP: supervivencia libre de progresión; TPF: taxano, platino y fluorouracilo.

#### Pregunta 4: En la enfermedad recurrente o metastásica, ¿considera la eficacia del cetuximab concomitante con quimioterapia equivalente a la eficacia de la quimioterapia sola?

Las guías de la European Society for Medical Oncology (ESMO) y del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) apoyan el uso de CTX como primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad persistente, recurrente o metastásica. El estudio de registro fue realizado por el grupo de Vermorken. Como ejercicio previo, en 2007<sup>24</sup> evaluaron la factibilidad y la seguridad de la monoterapia con CTX en dosis usuales por 6 semanas en pacientes en progresión bajo terapia basada en platinos (2-6 ciclos). De 103 pacientes cuya enfermedad progresó, 53 recibieron CTX, con y sin platinos. En la monoterapia, la tasa de respuesta fue del 13%, el control de la enfermedad del 46% y el tiempo hasta la progresión de 70 días. En la terapia combinada, la respuesta global fue cero, el control de la enfermedad ocurrió en el 26% y el tiempo de progresión fue de 50 días. La SG alcanzó 178 días. Este estudio mostró que el CTX como fármaco único es activo y bien tolerado. Un año después, los mismos autores<sup>25</sup> publicaron el estudio de fase III EXTREME, que enroló 422 pacientes con cáncer escamoso recurrente o metastásico no tratado, y

la mitad recibieron CDDP (100 mg/m<sup>2</sup>) el día 1 o carboplatino (AUC = 5), más 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup> por día) durante 4 días, cada 3 semanas, por seis ciclos como máximo. Los restantes pacientes recibieron la misma QT más CTX en dosis convencionales por seis ciclos como máximo. Los pacientes con enfermedad estable que recibieron QT más CTX continuaron con CTX hasta la progresión o la toxicidad inaceptable. El estudio demostró que la adición de CTX al CDDP o al carboplatino y 5-FU mejora significativamente la respuesta respecto a la QT sola. La adición de CTX prolongó la SG de 7.4 meses a 10.1 meses ( $p = 0.04$ ), la SVLP de 3.3 meses a 5.6 meses ( $p < 0.001$ ) y la tasa de respuesta del 20 a 36% ( $p < 0.001$ ). Finalmente, la adición de CTX disminuyó el riesgo de muerte un 20%. La duración del tratamiento con CTX fue de 18 semanas. La intensidad de dosis relativa (IDR) de CTX fue mayor del 80% en el 84 y el 82% de los pacientes en la primera fase de la terapia y en el mantenimiento, respectivamente. Este fue el primer ensayo aleatorizado que demostró beneficio al añadir un nuevo fármaco a la terapia basada en CDDP sobre la QT sola, concluyendo que la adición de CTX a la QT basada en platinos y 5-FU mejora la SG como primera línea en pacientes con CE-CC recurrente o metastásico.

La triple combinación de CTX, CDDP y 5-FU ha sido evaluada en repetidas ocasiones. Yoshino, et al.<sup>26</sup> evaluaron la combinación de CTX con CDDP y 5-FU en primera línea en cáncer escamoso metastásico recurrente empleando CTX a

**Tabla 4.** Estrategias terapéuticas para pacientes que desarrollan radiodermatitis durante el tratamiento con cetuximab más radioterapia (en grado I, la frecuencia de seguimiento es semanal a menos que haya rápida progresión)

	Grado II	Grado III	Grado IV
Seguimiento/ continuidad	Dos veces por semana Continuar tratamiento	Evaluar necesidad de seguimiento diario Monitoreo frecuente en busca de signos de infección local o sistémica En caso de reacciones que ocurren con dosis ≤50 Gy, considerar una breve interrupción	Seguimiento continuo El cetuximab debe ser interrumpido hasta que las reacciones cutáneas sean resueltas a grado II mínimo
Manejo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Descamación seca sin costras: Cremas o ungüentos a base de glucocorticoesteroides por un periodo limitado (1-2 sem) En presencia de signos de infección, antisépticos y antibióticos tópicos; considerarlos para la prevención de reacciones más graves</li> <li>– Descamación húmeda en pliegues: Antiséptico tópico Considerar la aplicación diaria de glucocorticoesteroides tópicos para reducir la inflamación por un periodo limitado (1-2 sem) Antibióticos tópicos contra <i>Staphylococcus aureus</i> bajo signo de infección; considerar antibióticos sistémicos en caso de infección más grave Preparaciones de eosina o zinc en pliegues</li> <li>– Descamación seca con costras aisladas no hemorrágicas: Antisépticos tópicos Considerar la aplicación diaria de glucocorticoesteroides tópicos para reducir la inflamación por un periodo limitado (1-2 sem) Antibióticos tópicos contra <i>S. aureus</i> bajo signo de infección; considerar antibióticos sistémicos en caso de infección más grave</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Descamación húmeda confluyente sin costras: Antiséptico tópico Considerar la aplicación diaria de glucocorticoesteroides tópicos para reducir la inflamación por un periodo limitado (1-2 sem) Antibióticos tópicos contra <i>S. aureus</i> bajo cualquier signo de infección Si la infección aumenta de intensidad, considerar el uso de antibióticos intravenosos en ausencia de respuesta a la terapia oral Preparaciones de eosina o zinc en pliegues</li> <li>– Descamación húmeda confluyente con costras: Antiséptico tópico Si la infección aumenta de intensidad, considerar el uso de antibióticos intravenosos en ausencia de respuesta a la terapia oral Considerar desbridar con hidrogeles; evitar trauma para prevenir infecciones Si se emplean mallas protectoras de hidrocólide, el espesor de la malla debe considerarse en la dosimetría de la radioterapia; las mallas de hidrofibra pueden usarse después de completar la radioterapia</li> </ul>	<p>En caso de infección grave, considerar el uso de antibióticos intravenosos en ausencia de respuesta a la terapia oral; hospitalizar al paciente</p>

Adaptada de Bernier, et al.<sup>44</sup>

dosis semanales convencionales, CDDP a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> el día 1 y 5-FU a dosis de 1000 mg/m<sup>2</sup> al día los días 1 a 4, por un máximo de seis ciclos. La tasa de respuesta global fue del 36%, la tasa de control de la enfermedad fue del 88%, la SVLP de 4.1 meses y la SG de 14.1 meses. Con el mismo protocolo, Guo, et al.<sup>27</sup> exploraron la adición de CTX a QT basada en CDDP y 5-FU en 68 pacientes asiáticos. La tasa de respuesta global fue del 55.9%, incluyendo dos respuestas completas. La SG fue de 12.6 meses y la SVLP fue de 6.6 meses. De Mello et al.<sup>28</sup> evaluaron de manera retrospectiva 121 pacientes que recibieron CDDP mas 5-FU y CTX cada 3 semanas por un máximo de seis ciclos. Los pacientes con enfermedad estable continuaron recibiendo CTX hasta la progresión o la toxicidad inaceptable. La adición de CTX condujo a una SG de 11 meses y una SVLP de 8 meses. La tasa de control fue del 48.9% y la tasa de respuesta global fue del 23.91%. La [tabla 3](#) com-

pila diferentes resultados de estudios con CTX en enfermedad recurrente o metastásica. En resumen, la mayor tasa de respuestas y el mejor control se obtienen en pacientes que reciben la asociación QT/CTX, por lo que esta es la alternativa de elección en la enfermedad recurrente o metastásica.

**Pregunta 5: En la enfermedad localmente avanzada y recurrente o metastásica, ¿considera que el perfil de toxicidad del cetuximab es predecible y manejable?**

Aunque en los pacientes tratados con CTX/RT la intensidad de la dermatitis es mayor y de aparición más temprana en comparación con la RT sola, los tiempos de resolución son menores, las tasas de cumplimiento con el tratamiento son mayores y generalmente no persisten secuelas cutáneas,

**Tabla 5.** Algunas consideraciones en la educación al paciente con radiodermatitis asociada a radioterapia con cetuximab

Antes de la CTX/RT	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lavar la piel no más de dos veces al día (mañana y noche), usar agua tibia y jabón con pH neutro o con jabón no alcalino.</li> <li>– Afeitarse en húmedo con rasuradora previamente desinfectada; se aconseja máquina eléctrica.</li> <li>– Utilizar diariamente crema hidratante en toda la superficie corporal, sin perfumes ni colorantes.</li> <li>– No usar fibras sintéticas, cuellos altos, bufandas ni joyería.</li> <li>– Evitar el uso de lociones y perfumes.</li> </ul>
Durante la CTX/RT	<p>Adicional a las recomendaciones antes de la biorradioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– No tocar la piel del área afectada, salvo para la higiene y el tratamiento diarios, lavando las manos antes del procedimiento.</li> <li>– Realizar las manipulaciones suavemente, con especial consideración sobre la zona afectada.</li> <li>– Aplicar los productos de tratamiento después de la radioterapia o en la noche, según sea el caso, y nunca antes.</li> <li>– Evitar la exposición al sol desde el inicio del tratamiento.</li> <li>– Evitar fumar.</li> <li>– Se recomienda ingerir abundantes líquidos (siempre que no exista contraindicación).</li> <li>– No aplicar ningún producto para la piel sin recomendación médica.</li> <li>– Evitar los tintes de cabello durante el tratamiento.</li> <li>– Evitar rascarse o frotarse la superficie de la piel, especialmente en la zona de las lesiones.</li> <li>– Evitar retirar las costras y las escamas.</li> <li>– Consultar al especialista si las reacciones cutáneas persisten o empeoran.</li> </ul>
Después de la CTX/RT	<p>Adicional a las recomendaciones antes de la biorradioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Evitar la exposición al sol hasta un mínimo de 3 meses después de finalizar el tratamiento; usar protector solar.</li> <li>– Evitar los tintes de cabello hasta 2 meses después de finalizar el tratamiento.</li> </ul>

CTX: cetuximab; RT: radioterapia.

como cicatrices. En resumen, la información disponible actualmente permite concluir que la dermatitis asociada a biorradioterapia es un evento predecible, manejable y reversible, cuyo correcto manejo no afecta la continuidad de la terapia ni su desenlace clínico. Russi, et al.<sup>43</sup> y Bernier, et al.<sup>44</sup> exponen consideraciones de manejo y educación a los pacientes que se resumen en las tablas 4 y 5.

### **Pregunta 6: En la enfermedad localmente avanzada, ¿considera que existen diferencias entre el perfil de toxicidad de la quimiorradioterapia y el de la biorradioterapia?**

Lefebvre, et al.<sup>13</sup> compararon la eficacia y la seguridad de la QT de inducción seguida por QTRT o CTX/RT con el objetivo de preservar la laringe. No hubo diferencias de mucositis de grado 3 o 4 entre los grupos, pero el grupo de CTX/RT presentó mayores reacciones cutáneas de grado 3 o 4. En el grupo de QTRT se observó más toxicidad renal y hematológica, así como disminución de la actividad funcional, conduciendo a una mayor modificación del protocolo por toxicidad aguda (57 vs. 34%). En relación a la toxicidad tardía (mínimo 6 meses después de finalizado el tratamiento), la QTRT produjo mayor disfunción renal (22.4 vs. 0%). Taberna, et al.<sup>45</sup> identificaron la QTRT como un factor de riesgo de toxicidad tardía moderada (*odds ratio* [OR]: 0,292; intervalo de confianza [IC]: 0,125-0,680;  $p = 0,004$ ) y grave (OR: 0,299; IC:

0,0909-0,999;  $p = 0,05$ ) en comparación con CTX/RT. En resumen, los pacientes tratados con QTRT con CDDP presentan mayores tasas de toxicidad crónica, grave e irreversible en comparación con los pacientes tratados con CTX/RT.

### **Pregunta 7: En la enfermedad recurrente o metastásica, ¿considera que el perfil de toxicidad del cetuximab permite su uso como terapia de mantenimiento a largo plazo?**

Bajo el esquema EXTREME, la incidencia de eventos adversos de grado 3 o 4 fue similar entre los grupos comparados (CTX/QT y QT sola), con excepción de reacciones cutáneas (9 vs. 1%), hipomagnesemia (5 vs. 1%) y sepsis (4 vs. 1%), con efectos mayores asociados al CTX<sup>31</sup>. En resumen, en la enfermedad recurrente o metastásica, la toxicidad producida por el CTX no es una limitante para el tratamiento de mantenimiento.

### **Pregunta 8: En la enfermedad localmente avanzada, ¿la adición de cetuximab a la radioterapia afecta negativamente la calidad de vida del paciente?**

Curran, et al.<sup>46</sup> evaluaron la calidad de vida de los pacientes del estudio de Bonner empleando los criterios de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), cuestionarios de calidad de vida QLQ-C30, y de

cabeza y cuello QLQ-C35, al inicio del tratamiento y los meses 1, 4, 8 y 12. De 424 pacientes, 213 recibieron RT sola y 211 recibieron RT-CTX. La CTX/RT mejoró el control locorreional ( $p = 0.005$ ) y la SG ( $p = 0.03$ ) en comparación con la RT sola, sin diferencias significativas en la calidad de vida. En resumen, la adición de CTX no afecta la calidad de vida.

### **Pregunta 9: En la enfermedad recurrente o metastásica, ¿la adición de cetuximab a la quimioterapia afecta negativamente la calidad de vida del paciente?**

Mesía, et al.<sup>47</sup> examinaron el impacto del tratamiento en la calidad de vida de los pacientes que participaron en el estudio de Vermorken, de acuerdo con los criterios de la EORTC (cuestionarios de calidad de vida QLQ-C30, y de cabeza y cuello QLQ-C35). De 442 pacientes asignados aleatoriamente, 291 completaron los cuestionarios. El estudio concluyó que la adición de CTX a la QT basada en platinos y 5-FU no deteriora la calidad de vida; de hecho, se demostró un mejor estado global de calidad de vida/salud ( $p = 0.041$ ), sin diferencia en la escala de funcionamiento social, y mayor control del dolor y de los problemas de deglución. En resumen, la adición de CTX a la QT no solo no disminuye la calidad de vida, sino que la mejora al disminuir la intensidad de los síntomas causados por la neoplasia.

### **Pregunta 10: En la enfermedad localmente avanzada, ¿considera las tasas de cumplimiento de la terapia con cetuximab concomitante con radioterapia más favorables respecto a la quimiorradioterapia?**

En el estudio de Bonner, et al.<sup>4</sup>, el 90% de los pacientes recibieron todas las dosis planeadas (ocho dosis). Igualmente, un aspecto importante a destacar en el estudio de Lefebvre, et al.<sup>13</sup> son las tasas de cumplimiento, pues el porcentaje de pacientes que completaron la dosis inicial planeada fue del 43% en el grupo de QTRT y del 71% en el grupo con CTX/RT. El protocolo fue modificado debido a toxicidad aguda en el 57% de los pacientes con QTRT y en el 34% de los que recibieron CTX/RT. Otro estudio cuyo objetivo fue la preservación de la laringe, empleando QT neoadyuvante con docetaxel, CDDP y 5-FU, seguido de CTX/RT o QTRT, reveló mayores tasas de cumplimiento con CTX/RT (79.5%) respecto a QTRT con CDDP (51.7%)<sup>48</sup>. En contraste, se ha observado que el número de pacientes que reciben CDDP disminuye con el tiempo de tratamiento; con un esquema de QTRT (CDDP 100 mg/m<sup>2</sup> c/3 sem) se obtuvieron tasas de cumplimiento del 88, el 66 y el 49% en el primero, el segundo y el tercer ciclo de tratamiento, respectivamente<sup>49</sup>. En resumen, las tasas de apego al tratamiento con CTX son mayores que con QT.

### **Pregunta 11: En la enfermedad recurrente o metastásica, ¿considera que la adición de cetuximab a la quimioterapia afecta negativamente las tasas de cumplimiento?**

En el estudio EXTREME<sup>31</sup>, el 84% de los pacientes que recibieron CTX después de la dosis inicial de carga registraron una

IDR del 80% o más, y el 82% de los pacientes reportaron una IDR igual en la fase de mantenimiento. Los pacientes en el grupo de CTX recibieron en promedio cinco ciclos de QT, y los pacientes del grupo de QT sola recibieron cuatro ciclos. Para el 89% de los pacientes en el grupo de CTX y el 86% en el grupo de QT sola, la IDR fue del 80% o más. La duración promedio con CTX fue de 18 semanas. De manera semejante, el estudio GORTEC<sup>36</sup> reportó una IDR del 80% o más en el 84% de los pacientes, y el 79% iniciaron la fase de mantenimiento. Durante esta fase, la IDR para CTX estuvo cerca del 100%, y la duración media de la fase de mantenimiento fue de  $4.6 \pm 4.5$  meses. Un paciente fue tratado con CTX durante el mantenimiento por un periodo mayor de 22 meses. En resumen, las tasas de apego fueron semejantes con la QT en los dos grupos, sugiriendo que la adición de CTX no afectó la tolerabilidad del tratamiento estándar.

### **Pregunta 12: ¿Considera que los pacientes tratados con biorradioterapia tienen mayor posibilidad de rescate quirúrgico y menores complicaciones posoperatorias?**

Lefebvre, et al.<sup>13</sup> identificaron que la cirugía de rescate solo fue posible en los pacientes sometidos a CTX/RT posterior a QT de inducción. León, et al.<sup>50</sup> registraron la respuesta clínica y las complicaciones quirúrgicas después de la cirugía de rescate por recaída tras QTRT ( $n = 154$ ) o CTX/RT ( $n = 33$ ). Los pacientes tratados con RT/CTX presentaron una media de edad y una puntuación ECOG mayores en relación con los pacientes tratados con QTRT. El 37.2% de los pacientes con QTRT y el 61.5% con CTX/RT fueron a cirugía de rescate. El análisis multivariado demostró que la variable con más peso asociada a rescate quirúrgico fue el tratamiento inicial. La frecuencia de las complicaciones posoperatorias fue más alta entre los que recibieron QTRT (62.5%) que en los tratados con CTX/RT (12.5%). La SG a 5 años después de la cirugía de rescate fue del 26.0% para los pacientes que recibieron QTRT y del 70.0% para los que recibieron CTX/RT. En resumen, los pacientes con recurrencia después de CTX/RT fueron mejores candidatos a cirugía de rescate que los que habían sido tratados con QT/RT, con una menor tasa de complicaciones posoperatorias y mejor SG.

### **Pregunta 13: En la enfermedad localmente avanzada, ¿considera que el uso de cetuximab concomitante con radioterapia es costo-benéfico?**

En carcinomas locorreionalmente avanzados, el esquema CTX concomitante con RT es costo-efectivo. Brown, et al.<sup>51</sup> estimaron el costo-efectividad de CTX/RT en comparación con RT sola. Análisis económicos independientes se llevaron a cabo en Bélgica, Francia, Italia, Suiza y el Reino Unido, y el modelo económico se basó en datos de pacientes extraídos del estudio Bonner. Los costos específicos de atención de cada país provinieron de fuentes oficiales. Paneles de expertos clínicos estimaron los recursos y validaron las suposiciones empleadas para extrapolar los costes y los resultados de salud. En el análisis, el costo incremental por año de vida ajustado por calidad (AVAC) para los pacientes que

recibieron CTX/RT en comparación con los tratados con RT sola en todos los países fue de 7538-10.836 euros. Este análisis de costo-efectividad indicó que la adición de CTX ofrece una buena alternativa de valor/precio respecto a la RT sola.

Otro estudio de farmacoeconomía apoya el uso de CTX concomitante con RT<sup>52</sup>. Para estimar el costo incremental en el mundo real por AVAC con el esquema CTX/RT en comparación con la RT sola como primera línea terapéutica, se construyó un modelo de Markov con las siguientes clasificaciones: vivos sin progresión, vivos con progresión y fallecidos. Las probabilidades de transición al mes se estimaron a partir de datos de ensayos clínicos y de datos retrospectivos del mundo real en dos centros holandeses de cáncer de cabeza y cuello (2007-2010, n = 141). Los costos incrementales por AVAC ganado oscilan entre 14.624 y 38.543 euros, y las curvas de aceptabilidad para los diferentes escenarios muestran probabilidades entre 0,76 y 0,87 para CTX/RT, siendo rentable en comparación con la RT sola. En resumen, los resultados actuales muestran que el tratamiento combinado de CTX/RT es una opción de tratamiento costo-efectiva para los pacientes con CE-CC localmente avanzado<sup>52</sup>.

## Nota

En las diferentes instituciones del sector de la salud en México, la disponibilidad heterogénea de diversas terapias complica el tratamiento de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, tanto en primera como en segunda línea. La mayor experiencia se ha obtenido de los pacientes con enfermedad localmente avanzada irreseccable no aptos para QTRT y en el intento de rescate de los pacientes con enfermedad persistente o metastásica no candidatos a otros tratamientos. Es por esto que la opinión interinstitucional difiere en relación a la disponibilidad y al momento idóneo de su utilización. El presente consenso se basó en las recomendaciones mundiales según la evidencia científica actualizada.

## CONCLUSIONES

El CTX es una alternativa en el tratamiento del cáncer originado en las mucosas del área de la cabeza y el cuello. En la enfermedad locorregionalmente avanzada, el CTX asociado a RT es superior a la RT sola, sin un incremento importante de la toxicidad y con menor morbilidad que la asociación QTRT. El tratamiento con CTX/RT ofrece similares SG y control locorregional que la asociación QTRT, con menor toxicidad, mayor apego a la terapia y, en caso de ser necesaria la cirugía de rescate, esta se logra con más frecuencia y con menor morbilidad que en los pacientes tratados con QTRT.

En los pacientes tratados con intento de preservación orgánica, principalmente con cáncer laríngeo en los que está indicado, por extensión de la neoplasia, la laringectomía total, la asociación de CTX y RT en aquellos que presentan respuesta completa a la QT de inducción ofrece resultados similares a la QTRT, con menor toxicidad, mayor apego a la terapia y más posibilidad de rescate quirúrgico en caso necesario. La biorradioterapia es una opción como tratamiento inicial en los pacientes en quienes es posible prever una recurrencia tumoral (conservación de órgano; cavidad oral e hipofaringe, principalmente), con el objeto de facilitar el rescate quirúrgico, de ser necesario, y por la menor morbilidad.

En la enfermedad recurrente o metastásica, la adición de CTX a la terapia basada en platino es la que mayor número de respuestas ofrece, sin afectar la tolerabilidad del tratamiento ni la calidad de vida de los pacientes, por lo que se considera el tratamiento de elección.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Merck Serono financió la junta del 2 de mayo de 2016.

## BIBLIOGRAFÍA

- Vincenzi B, Schiavon G, Silletta M, et al. The biological properties of cetuximab. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;68:93-106.
- Huang SM, Harari PM. Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: inhibition of damage repair, cell cycle kinetics, and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res*. 2000;6:2166-74.
- Gerber DE, Choy H. Cetuximab in combination therapy: from bench to clinic. *Cancer Metastasis Rev*. 2010;29:171-80.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354:567-78.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010;11:21-8.
- Dattatreya S, Goswami C. Cetuximab plus radiotherapy in patients with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck region – an open labelled single arm phase II study. *Indian J Cancer*. 2011;48:154-7.
- Okano S, Yoshino T, Fujii M, et al. Phase II study of cetuximab plus concomitant boost radiotherapy in Japanese patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43:476-82.
- Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, et al. Induction chemotherapy and cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from a phase II prospective trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:8-14.
- Adkins D, Ley J, Trinkaus K, et al. A phase 2 trial of induction nab-paclitaxel and cetuximab given with cisplatin and 5-fluorouracil followed by concurrent cisplatin and radiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2013;119:766-73.
- Charalambakis N, Kouloulis V, Vaja H, et al. Feasibility of induction docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil, cetuximab (TPF-C) followed by concurrent cetuximab radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Front Oncol*. 2013;3:5.
- Wanebo HJ, Lee J, Burtneis BA, et al. Induction cetuximab, paclitaxel, and carboplatin followed by chemoradiation with cetuximab, paclitaxel, and carboplatin for stage III/IV head and neck squamous cancer: a phase II ECOG-ACRIN trial (E2303). *Ann Oncol*. 2014;25:2036-41.
- Argiris A, Heron DE, Smith RP, et al. Induction docetaxel, cisplatin, and cetuximab followed by concurrent radiotherapy, cisplatin, and cetuximab and maintenance cetuximab in patients with locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:5294-300.
- Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPLIN randomized phase II study. *J Clin Oncol*. 2013;31:853-9.
- Keil F, Selzer E, Berghold A, et al. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil followed by radiotherapy with cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer*. 2013;49:352-9.
- Rampino M, Bacigalupo A, Russi E, et al. Efficacy and feasibility of induction chemotherapy and radiotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *Anticancer Res*. 2012;32:195-9.
- Mesía R, Rueda A, Vera R, et al. Adjuvant therapy with cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx: results from a randomized, phase II prospective trial. *Ann Oncol*. 2013;24:448-53.

17. Granados García M, Chilaca Rosas MF, Lavin Lozano AJ, et al. Cetuximab concomitant with gemcitabine and radiotherapy in advanced squamous cell carcinomas of upper aerodigestive tract: a pilot study. *Clin Transl Oncol.* 2011;13:109-14.
18. Egloff AM, Lee JW, Langer CJ, et al. Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and radiation in unresectable, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E3303. *Clin Cancer Res.* 2014;20:5041-51.
19. Harari PM, Harris J, Kies MS, et al. Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. *J Clin Oncol.* 2014;32:2486-95.
20. Merlano M, Russi E, Benasso M, et al. Cisplatin-based chemoradiation plus cetuximab in locally advanced head and neck cancer: a phase II clinical study. *Ann Oncol.* 2011;22:712-7.
21. Suntharalingam M, Kwok Y, Goloubeva O, et al. Phase II study evaluating the addition of cetuximab to the concurrent delivery of weekly carboplatin, paclitaxel, and daily radiotherapy for patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:1845-50.
22. Kao J, Genden EM, Gupta V, et al. Phase 2 trial of concurrent 5-fluorouracil, hydroxyurea, cetuximab, and hyperfractionated intensity-modulated radiation therapy for locally advanced head and neck cancer. *Cancer.* 2011;117:318-26.
23. Levy AR, Johnston KM, Sambrook J, et al. Indirect comparison of the efficacy of cetuximab and cisplatin in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:2253-9.
24. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol.* 2007;25:2171-7.
25. Vermorken JB, Herbst RS, Leon X, et al. Overview of the efficacy of cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in patients who previously failed platinum-based therapies. *Cancer.* 2008;112:2710-9.
26. Yoshino T, Hasegawa Y, Takahashi S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab for the first-line treatment of Japanese patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase II trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43:524-31.
27. Guo Y, Shi M, Yang A, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab first-line for Asian patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: results of an open-label, single-arm, multicenter trial. *Head Neck.* 2015;37:1081-7.
28. de Mello RA, Geros S, Alves MP, et al. Cetuximab plus platinum-based chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: a retrospective study in a single comprehensive European cancer institution. *PLoS One.* 2014;9:e86697.
29. Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, et al.; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2005;23:8646-54.
30. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2005;23:5568-77.
31. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:1116-27.
32. Hitt R, Irigoyen A, Cortés-Funes H, et al. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol.* 2012;23:1016-22.
33. Jiménez B, Trigo JM, Pajares BI, et al. Efficacy and safety of weekly paclitaxel combined with cetuximab in the treatment of pretreated recurrent/metastatic head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2013;49:182-5.
34. Peron J, Ceruse P, Lavergne E, et al. Paclitaxel and cetuximab combination efficiency after the failure of a platinum-based chemotherapy in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Drugs.* 2012;23:996-1001.
35. Knoedler M, Gauler TC, Gruenewald V, et al. Phase II study of cetuximab in combination with docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-containing therapy: a multicenter study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Oncology.* 2013;84:284-9.
36. Guigay J, Fayette J, Dillies AF, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. *Ann Oncol.* 2015;26:1941-7.
37. Jensen AD, Bergmann ZP, Garcia-Huttenlocher H, et al. Cetuximab and radiation for primary and recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) in the elderly and multi-morbid patient: a single-centre experience. *Head Neck Oncol.* 2010;2:34.
38. Balcermpas P, Keller C, Hambek M, et al. Reirradiation with cetuximab in locoregional recurrent and inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: feasibility and first efficacy results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:e377-83.
39. Heron DE, Rwigema JC, Gibson MK, et al. Concurrent cetuximab with stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a single institution matched case-control study. *Am J Clin Oncol.* 2011;34:165-72.
40. Lartigau EF, Tresch E, Thariat J, et al. Multi institutional phase II study of concomitant stereotactic reirradiation and cetuximab for recurrent head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2013;109:281-5.
41. Vargo JA, Ferris RL, Ohr J, et al. A prospective phase 2 trial of reirradiation with stereotactic body radiation therapy plus cetuximab in patients with previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91:480-8.
42. Vargo JA, Kubicek GJ, Ferris RL, et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy +/- cetuximab following salvage surgery in previously irradiated head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2014;124:1579-84.
43. Russi EG, Moretto F, Rampino M, et al. Acute skin toxicity management in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and chemotherapy or EGFR inhibitors: literature review and consensus. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;96:167-82.
44. Bernier J, Russi EG, Homey B, et al. Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22:2191-200.
45. Taberna M, Rullán AJ, Hierro C, et al. Late toxicity after radical treatment for locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2015;51:795-9.
46. Curran D, Giralt J, Harari PM, et al. Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab. *J Clin Oncol.* 2007;25:2191-7.
47. Mesia R, Rivera F, Kaweckí A, et al. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol.* 2010;21:1967-73.
48. Ceruse P, Cosmidis A, Belot A, et al. A pyriform sinus cancer organ preservation strategy comprising induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil, followed by potentiated radiotherapy: a multicenter, retrospective study. *Anticancer Drugs.* 2014;25:970-5.
49. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1945-52.
50. León X, Agüero A, López M, et al. Salvage surgery after local recurrence in patients with head and neck carcinoma treated with chemoradiotherapy or bioradiotherapy. *Auris Nasus Larynx.* 2015;42:145-9.
51. Brown B, Diamantopoulos A, Bernier J, et al. An economic evaluation of cetuximab combined with radiotherapy for patients with locally advanced head and neck cancer in Belgium, France, Italy, Switzerland, and the United Kingdom. *Value Health.* 2008;11:791-9.
52. van der Linden N, van Gils CW, Pescott CP, et al. Real-world cost-effectiveness of cetuximab in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272:2007-16.



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

www.gamo-smeo.com



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Manejo peri operatorio del dolor en cirugía oncológica ginecológica

Luis Felipe Cuéllar-Guzmán<sup>1,\*</sup>, José Miguel Guerra-De la Garza<sup>2</sup>  
y Oscar Rafael Pérez-González<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Anestesiología y Terapia Intensiva, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México;

<sup>2</sup>Anestesiólogo y Algólogo, Hospital Zambrano Hellion Tecnológico, Monterrey, N.L.; <sup>3</sup>Servicio de Anestesiología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

Recibido el 18 de agosto de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 4 de agosto de 2017

### PALABRAS CLAVE

Dolor agudo;  
Dolor posoperatorio;  
Cirugía ginecológica;  
Cirugía oncológica;  
Analgesia multimodal

**Resumen** El dolor postoperatorio es una respuesta normal a la intervención quirúrgica; sin embargo, se ha demostrado que aumenta la morbilidad y compromete la calidad de la recuperación, lo que conlleva un retraso en el alta hospitalaria, un aumento en el riesgo de infección de la herida y complicaciones respiratorias o cardiovasculares, que aumentan la mortalidad. Los síndromes dolorosos que se observan en los pacientes con patología oncológica ginecológica resultan de tres etiologías primarias: aquellos que ocurren directamente por el tumor, los que se derivan de los tratamientos enfocados a reducir el tumor y los síndromes que son totalmente independientes del cáncer y de su tratamiento. El óptimo manejo del dolor posoperatorio requiere un entendimiento de la fisiopatología del dolor y conocer los métodos para poder evaluarlo en cada paciente, así como el conocimiento de las diferentes opciones disponibles para controlarlo. Los puntos clave que deben considerarse son el tipo de paciente, el tipo de procedimiento quirúrgico, las habilidades del cirujano y del anestesiólogo, y el apoyo del equipo de trabajo. Para mejorar el tratamiento del dolor posoperatorio se requiere una perspectiva más amplia; se ha demostrado que la mayoría de los proveedores de salud se enfocan solamente en el periodo posoperatorio, pero el manejo ideal es aquel en el cual se realizan intervenciones antes, durante y después de la cirugía. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [cuellarluis@hotmail.com](mailto:cuellarluis@hotmail.com), [lcuellarg@incan.edu.mx](mailto:lcuellarg@incan.edu.mx) (L.F. Cuéllar-Guzmán)

doi:10.24875/GAMO.17000043

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

En los pacientes con cáncer, el dolor es el síntoma más grave y temido. Los datos arrojados en 52 artículos revisados muestran que el dolor es muy común, alcanzando cifras del 33% en los pacientes curados, el 59% en los pacientes con tratamiento oncológico y el 64% en pacientes con metástasis o en etapas avanzadas de la enfermedad. Más de un tercio de los pacientes con dolor en esta revisión clasificaron su dolor de moderado a intenso<sup>1</sup>. Las consecuencias de un mal control del dolor son devastadoras y pueden incluir disfunción, aislamiento social y estrés emocional y espiritual, así como suspensión del tratamiento potencialmente curativo, teniendo esto un impacto negativo en los periodos libres de recurrencia de la enfermedad y en la supervivencia del paciente<sup>2</sup>.

## DOLOR AGUDO

Los síndromes dolorosos comúnmente asociados al paciente oncológico resultan de tres etiologías primarias: la primera asociada al dolor experimentado por relación directa con la progresión de la enfermedad; la segunda resulta de los diversos esquemas de tratamiento, control de la progresión y citorreducción enfocados a reducir el impacto y controlar de la enfermedad, entre los que se incluyen los procedimientos quirúrgicos oncológicos, la quimioterapia adyuvante y neoadyuvante, la radioterapia, la radioterapia intraoperatoria y la terapia hormonal; y la tercera aquel dolor que se presenta totalmente independiente del proceso de la enfermedad neoplásica y de su tratamiento<sup>3</sup>.

El dolor agudo se considera como la consecuencia sensorial inmediata de la activación del sistema nociceptivo, una señal de alarma disparada por los sistemas protectores del organismo. El dolor agudo se debe generalmente al daño tisular somático o visceral, y se desarrolla con un curso temporal que sigue de cerca el proceso de reparación y cicatrización de la lesión causal. Si no hay complicaciones, el dolor agudo desaparece con la lesión que lo originó.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, en la revisión de Kopf y Batel, lo define como un dolor de comienzo reciente y de duración limitada, y su tratamiento deberá estar encaminado a proteger y evitar la excitabilidad en el sistema nervioso central y periférico, y la hipersensibilidad de los tejidos dañados, con el fin de evitar la presencia de síndromes dolorosos crónicos inicialmente agudos<sup>2</sup>.

## DOLOR AGUDO POSOPERATORIO

El dolor agudo posoperatorio se define como secundario a una agresión directa o indirecta que se produce durante un acto quirúrgico, tomando en consideración el dolor debido a la técnica quirúrgica, la técnica anestésica, las posturas inadecuadas, contracturas musculares o distensión vesical o intestinal. Su importancia radica en su elevada frecuencia, su inadecuado tratamiento y las consecuencias para la recuperación y la sobrevida del paciente. Anteriormente se le consideraba como una respuesta normal a la intervención quirúrgica, pero actualmente se han definido las consecuencias directas de su infra tratamiento, condicionando reper-

cusiones directas en la actividad simpática con aumento en el consumo de oxígeno, isquemia miocárdica y tisular, miedo, ansiedad, complicaciones pulmonares, disminución de la respuesta inmunitaria y más recientemente la presencia de síndromes dolorosos crónicos relacionados con el procedimiento quirúrgico, o dolor crónico posoperatorio<sup>2</sup>.

El dolor que perdura después del evento quirúrgico más de 1 mes y que persiste al menos 3 meses con síntomas neuropáticos adicionales se presenta en el 10-50% de los procedimientos comunes, y el 2-10% de esos pacientes continuarán con dolor crónico<sup>4</sup>. El dolor que no se trata de manera correcta tiende a reducir la satisfacción del paciente, y aumentar su morbilidad y mortalidad. El dolor agudo que se vuelve intratable y persistente es llamado «dolor crónico posoperatorio», el cual puede tener un impacto significativo en la calidad de vida del paciente y sus actividades diarias, incluyendo problemas para dormir y trastornos del estado de ánimo<sup>5</sup>.

## MANEJO PERI OPERATORIO

En aquellos pacientes que serán sometidos a procedimientos abdominales se debe considerar la utilización de bloqueo del plano del transversal del abdomen (TAP), el cual no es necesario en procedimientos laparoscópicos debido a que el dolor en estos casos es principalmente en los sitios de inserción de los puertos, con lo que la infiltración de anestésico local en la herida ha mostrado beneficios<sup>6</sup>.

Los pacientes estarán preocupados por el control del dolor en el peri operatorio, por lo que la evaluación preoperatoria es una oportunidad importante para discutir el plan que se va a realizar, así como para explicar las expectativas del control del dolor, que nunca deberán ser que «el paciente no tendrá dolor». En esta evaluación se pueden identificar aspectos cognitivos y psicológicos que desempeñan un papel significativo en la gravedad del dolor posquirúrgico; existe evidencia de que factores como ansiedad, depresión y catastrofización son piezas fundamentales en la percepción y la afrontación de la experiencia del dolor<sup>8</sup>. Una vez que se ha establecido el plan de manejo, el equipo médico y el personal de enfermería deberán estar en comunicación estrecha, para identificar y reportar los posibles efectos adversos.

La optimización de la condición física preoperatoria es una estrategia que ha aumentado en los últimos años y ha demostrado mejoría en los resultados posoperatorios, incluyendo disminución de la estancia hospitalaria, mejor capacidad funcional y disminución de las complicaciones perioperatorias<sup>9</sup>. Esta estrategia, conocida como pre habilitación, sugiere una mejoría en el control del dolor posquirúrgico comparada con aquellos pacientes que no la reciben<sup>10</sup>.

La analgesia preventiva es aquel método con el fin de prevenir o atenuar la sensibilización central que resulta del estímulo doloroso y la reacción inflamatoria que se desarrolla después de la lesión<sup>9</sup>. La eficacia de esta modalidad (analgesia epidural, infiltración de anestésico local en la herida, utilización de antiinflamatorios no esteroideos [AINE], ketamina, clonidina) ha mostrado efectos benéficos en el control del dolor posoperatorio<sup>11</sup>.

El dolor asociado con procedimientos quirúrgicos abdominales es multifactorial e incluye componentes parietales,

originados desde el sitio quirúrgico, y componentes viscerales, originados en las estructuras intraabdominales<sup>12</sup>.

Estos efectos los demostraron Lowenstein, et al.<sup>16</sup> al realizar un estudio aleatorizado con placebo y lidocaína al 1% infiltrada en el sitio de la incisión antes del procedimiento quirúrgico (histerectomía), y los resultados fueron una reducción significativa del dolor posoperatorio en las primeras horas<sup>13</sup>.

## MANEJO TRANSOPERATORIO

La respuesta al estrés quirúrgico se caracteriza por cambios neuroendocrinos, metabólicos e inflamatorios, los cuales afectan adversamente la recuperación de los pacientes. Con los recientes avances en las técnicas anestésicas y quirúrgicas, este grado de estimulación quirúrgica ha disminuido. Se ha demostrado que la profundidad anestésica, el abordaje multimodal y la reducción de la invasión quirúrgica resultan en una disminución del dolor posoperatorio.

### Técnica quirúrgica

La cirugía de mínima invasión es actualmente aceptada como parte integral de la cirugía oncológica ginecológica, lo que ha llevado a realizar procedimientos más avanzados en cirugías oncológicas, mostrando resultados prometedores con la incorporación de la cirugía robótica en comparación con las técnicas convencionales<sup>15</sup>. El uso de cirugía de mínima invasión en cirugía oncológica ginecológica se ha incrementado desde el año 2006, cuando los resultados de estudios aleatorizados mostraron que es una técnica factible y segura, incluyendo una disminución de los días de internamiento y menor dolor posoperatorio<sup>15</sup>.

### Técnica anestésica

Múltiples estudios en cirugía general han mostrado que la administración de anestésico local intraperitoneal puede disminuir el dolor posoperatorio y la necesidad de opioides posoperatorios<sup>16</sup>. Estos mismos resultados se han observado en procedimientos ginecológicos para afecciones benignas, como ligadura tubárica, cistectomía o cirugía por endometriosis<sup>17</sup>. Un estudio realizado por Rivard, et al.<sup>21</sup> demuestra superioridad del control del dolor tras la administración de bupivacaína intraperitoneal en histerectomía y cirugía para estadiaje oncológico<sup>18</sup>. Desde hace algunas décadas, se han realizado numerosos estudios comparando la técnica anestésica que se utiliza durante la cirugía para evaluar su efecto sobre el control del dolor posoperatorio, y se ha demostrado que la técnica anestésica repercute en la evolución y en el control del dolor posoperatorio<sup>19</sup>.

La utilización de anestesia y posterior analgesia epidural ha mostrado mejoría del dolor en comparación con otras técnicas, como la PCA (*patient controlled analgesia*), por lo que ha sido aceptada por numerosos grupos de ginecología oncológica<sup>23</sup>. Existen meta análisis que apoyan la utilización de la anestesia epidural, pues muestra superioridad principalmente en aquellos pacientes sometidos a laparotomía o toracotomía<sup>21</sup>.

Castro-Alves, et al. demostraron que aquellas pacientes que fueron sometidas a histerectomía y anestesiadas con

técnica neuroaxial, específicamente con anestesia espinal, tuvieron significativamente una mejoría en la calidad de la recuperación y menor intensidad del dolor reportado durante las primeras 48 horas después de la cirugía, con menores efectos secundarios<sup>19</sup>. Si a esta técnica aplicamos los resultados de Collins, et al., agregando opioide intratecal junto con el anestésico local, se reduce aún más el dolor posoperatorio.

Recientes reportes sugieren la realización de técnicas neuroaxiales más la adición de bloqueos regionales (TAP, bloqueo de nervio periférico, bloqueo de plexos nerviosos) con el fin de proveer analgesia efectiva y lograr reducir los efectos sistémicos de los opioides<sup>21</sup>; sin embargo, los resultados obtenidos por Siddiqui, et al.<sup>26</sup> muestran que la disminución del uso posoperatorio de opioides ocurre solamente en las primeras 24 horas.

Con las técnicas espinales y epidural ocurre un bloqueo neuroaxial del estímulo nociceptivo. Cuando se decide utilizar analgesia epidural, la administración de anestésico local y opioide se recomienda que se realice previa a la incisión quirúrgica y continuar en el posoperatorio; se ha demostrado que además de proveer una excelente analgesia, también facilita la movilización y la terapia física posoperatoria, y con menor incidencia de íleo posoperatorio<sup>22,23</sup>.

De León-Casasola, et al. demostraron que, en aquellas pacientes que fueron sometidas a histerectomía por cáncer, el retorno de la función intestinal fue más rápida en las que recibieron PCEA (*patient controlled epidural analgesia*) en comparación con PCA<sup>28</sup>. En el estudio de Rivard, et al., en todas las pacientes que fueron sometidas a laparotomía por incisión vertical abdominal, con sospecha de malignidad ginecológica, se demostró que la PCEA se asoció con disminución de las puntuaciones en las escalas del dolor, uso total de opioides posoperatorios, y presencia de íleo posoperatorio en el 13.4% de las pacientes<sup>22,25</sup>. Según los resultados de un meta análisis, la analgesia epidural provee un control superior del dolor posoperatorio en comparación con la administración de opioides sistémicos, y además una disminución importante en los efectos adversos<sup>26,27</sup>.

La infiltración de la herida quirúrgica con anestésicos locales tiene un inicio de acción rápido, y con la adición de un vasoconstrictor se puede prolongar el efecto. La elección del anestésico a utilizar dependerá de la extensión del área que se desea cubrir y de la duración del efecto deseado; muchos estudios han evaluado la utilización de bupivacaína liposómica y han demostrado su efecto hasta 72 horas posoperatorias<sup>28</sup>.

### Medicamentos intravenosos

Se ha demostrado que la utilización de lidocaína intravenosa en bolos de 100 mg y su posterior administración continua en dosis de 2-3 mg/h tiene efecto analgésico, propiedades antiinflamatorias y reducción de los requerimientos de opioides<sup>3</sup>.

Los  $\beta$ -bloqueadores se han utilizado para minimizar las respuestas simpáticas en el momento de realizar una intubación endotraqueal y con el estímulo quirúrgico, lo que disminuye los requerimientos de anestésicos inhalados y de opioides<sup>3</sup>.

Los  $\alpha$ 2-agonistas, como la clonidina y la dexmedetomidina, tienen propiedades analgésicas y se ha demostrado

una disminución del dolor posoperatorio y del consumo de opioides, con una superioridad de este efecto con la dexmedetomidina; sin embargo, no se puede utilizar en todos los pacientes, sobre todo en aquellos con bloqueos cardiacos o disfunción ventricular, debido a los cambios cardiovasculares que provoca.

## MANEJO POSTOPERATORIO

El manejo intraoperatorio comúnmente es abordado por los anestesiólogos, mientras que el dolor posoperatorio tradicionalmente es manejado por los cirujanos, aunque esta tendencia está cambiando a un manejo peri operatorio común por el equipo anestésico-quirúrgico<sup>29</sup>.

Desde su introducción en la década de 1980, el sistema PCA para el manejo diario del dolor posoperatorio se ha optimizado extensamente<sup>29</sup>. Esta analgesia controlada por el paciente provee un adecuado control del dolor, gran satisfacción y menos efectos adversos, comparada con la administración por razón necesaria. Cuando el paciente experimenta dolor, él mismo se administra el medicamento, y una vez que el dolor se reduce, él mismo deja de administrarse la medicación. La dosis inicial es aquella necesaria para disminuir el dolor a 4/10 en la escala numérica análoga o una frecuencia respiratoria de 12 r.p.m. o menor; después de esto, la bomba de PCA se programa estableciendo la dosis de los bolos, la máxima cantidad de ellos en una hora, y el intervalo de cierre, el cual limita qué tan cercanas pueden ser las dosis consecutivas. La PCA usualmente es utilizada con morfina o hidromorfona; el fentanilo no se recomienda a menos que el paciente esté con una monitorización continua, como en la unidad de cuidados intensivos. Existen diferentes vías de administración (transdérmica, epidural, en nervios periféricos...), pero la más estudiada es la intravenosa. Numerosos estudios han mostrado la superioridad de la PCA epidural comparada con la intravenosa, y el efecto benéfico posoperatorio es más significativo en los pacientes de alto riesgo y en aquellos que serán sometidos a procedimientos mayores. La PCA en un nervio periférico resulta en un incremento de la analgesia posoperatoria y de la satisfacción, principalmente en cirugía de extremidades<sup>30</sup>. En el estudio de Rivar, et al.<sup>35</sup> se demostró que con la utilización de TAP con PCA se redujo la medicación de opioides, pero solo en las primeras 24 horas posoperatorias, sin diferencia en el control del dolor en los días siguientes, lo que concuerda con estudios previos en cirugía oncológica ginecológica<sup>31,32</sup>, y concluyen que el abordaje con PCA debe ser el método de elección en pacientes que serán sometidas a cirugía ginecológica oncológica con abordaje abdominal e incisión vertical<sup>31</sup>.

## Opioides

Para asegurar una adecuada utilización de los opioides en el manejo del dolor posoperatorio se necesita educación, tanto del personal médico como de los pacientes. Los opioides continúan siendo la piedra angular en el control del dolor posoperatorio, pero se han asociado con efectos secundarios como náuseas, vómitos, mareos y estreñimiento<sup>18</sup>. Tienen la facilidad de ser administrados por diferentes vías (intravenosa, intramuscular, oral, transdérmica o transmucosa) y

proveen una rápida y efectiva analgesia en pacientes con dolor de moderado a intenso.

El prototipo de estos medicamentos en la morfina, que tiene un inicio de acción lento y una duración de acción intermedia, de aproximadamente 5 horas, con una vida media de 2 horas. Sus metabolitos son secretados por el riñón, por lo que sus efectos adversos se prolongan en pacientes con falla renal<sup>3</sup>.

La hidromorfona es un opioide semisintético de cuatro a seis veces más potente que la morfina y su inicio de acción es más rápido, pero la duración es menor. Tiene menor incidencia de prurito y sedación que la morfina<sup>3</sup>.

El fentanilo es un opioide semisintético que es de 50 a 80 veces más potente que la morfina, con un inicio de acción rápido, en 5-7 minutos, y una duración de acción corta, de aproximadamente 1 hora. En caso de que se requiera analgesia inmediata, se prefiere la vía intravenosa. Existen parches de fentanilo, pero no se recomiendan para el manejo del dolor posoperatorio inmediato debido a que los cambios en la liberación del medicamento varían con la temperatura del paciente, el tiempo necesario para alcanzar concentraciones plasmáticas ideales es muy lento y no se pueden realizar cambios de dosis rápidamente<sup>3</sup>.

La oxycodona es un opioide agonista potente que se metaboliza en el hígado. Es más efectiva que la morfina en el manejo del dolor visceral.

El tramadol es un analgésico efectivo en el dolor de leve a moderado y para el dolor neuropático por su tipo de mecanismo de acción, agonista mu e inhibidor de la recaptura de serotonina y noradrenalina. El riesgo de depresión respiratoria es menor en comparación con otros opioides<sup>3</sup>.

La buprenorfina es un agonista parcial de los receptores opioides y presenta un efecto techo para la analgesia en modelos animales, así como en los humanos para la depresión respiratoria. Es un fármaco seguro en pacientes con insuficiencia renal, resultando en una opción atractiva para el manejo del dolor posoperatorio en comparación con otros opioides<sup>33</sup>.

## Analgésicos no opioides

El paracetamol es un medicamento que puede ser un componente efectivo en la analgesia multimodal. Se puede administrar por vía oral, rectal o parenteral. Reduce significativamente la intensidad del dolor y ahorra el consumo de opioides después de la cirugía abdominal. El efecto analgésico es un 30% menor que el de los AINE, pero con menores efectos adversos. Puede ser utilizado en conjunto con AINE y opioides. La principal preocupación es la hepatotoxicidad, que es más común en los pacientes geriátricos y en aquellos con consumo crónico de alcohol<sup>34</sup>.

Los AINES, como el ibuprofeno, el ketorolaco, el naproxeno y los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) son efectivos en estados dolorosos y tienen un amplio espectro de efectos antiinflamatorios y antipiréticos. Los AINE incrementan el riesgo de sangrado gastrointestinal y de sangrado posoperatorio, disminuyen la función renal, dificultan la cicatrización de la herida y producen debilidad de la anastomosis, por lo que su utilización se debe guiar por el tipo de cirugía y el acuerdo entre el cirujano y el anestesiólogo<sup>35</sup>.

El ketorolaco es ampliamente utilizado durante el periodo perioperatorio como tratamiento a corto plazo para el

dolor agudo, y en conjunto con opioides para el dolor posoperatorio de moderado a intenso. Reduce los requerimientos de opioides y, por lo tanto, sus efectos adversos<sup>35</sup>.

Los inhibidores de la COX-2 también reducen el dolor posoperatorio, con menor riesgo que los AINE no selectivos en cuanto a la disfunción plaquetaria y el sangrado, pero se han asociado con riesgo cardiovascular en el periodo perioperatorio. El riesgo de efectos adversos renales de los AINE y de los inhibidores de la COX-2 está aumentado en los pacientes con falla renal previa hipovolemia, hipotensión y utilización de otros agentes nefrotóxicos<sup>35</sup>.

Cuando el dolor crónico posoperatorio se presenta con datos de dolor neuropático, la indicación de medicamentos antidepressivos (amitriptilina, nortriptilina, duloxetina) y antiepilépticos (gabapentina, pregabalina) puede aliviar el dolor secundario a lesión nerviosa y distintos tipos de neuropatías<sup>36</sup>. Los antiepilépticos, como la gabapentina, se han utilizado para suprimir tanto el dolor neuropático como el dolor posoperatorio en cirugía de mama y en histerectomía<sup>37</sup>.

Los corticoesteroides se han utilizado como adyuvantes para disminuir el consumo de opioides, y ayudan a reducir el dolor posoperatorio. El más utilizado y preferido es la dexametasona, porque también ha mostrado tener efecto benéfico en la disminución de las náusea y de los vómitos en el posoperatorio<sup>37</sup>.

El manejo perioperatorio con ketamina a dosis subanestésicas ha mostrado disminuir los requerimientos de opioides, y se ha reportado menor intensidad en el dolor. A estas dosis bajas (0.2 mg/kg) en el posoperatorio no ha mostrado alucinaciones ni desequilibrio cognitivo.

## Consideraciones especiales

El número de pacientes sometidos a cirugía ambulatoria ha crecido considerablemente en los últimos años, debido al avance en las técnicas quirúrgicas y anestésicas; sin embargo, la complejidad de los procedimientos también ha ido en aumento, y se ha demostrado un inadecuado control del dolor en estos procedimientos, lo que provoca que la estancia en el hospital se prolongue y que haya readmisiones. La incidencia de dolor de moderado a intenso permanece en un 25-35%. Esto se debe a que la analgesia posoperatoria se basa solo en medicamentos como el paracetamol y los AINE, con sus limitantes ya mencionadas<sup>3</sup>.

## Agudización del dolor crónico

Aquellos pacientes con condiciones dolorosas crónicas necesitan un plan específico para el manejo del dolor posoperatorio, particularmente en los que toman grandes dosis de analgésicos. El manejo del dolor posoperatorio puede resultar difícil en pacientes tolerantes a los opioides, porque la evaluación inicial y los abordajes terapéuticos usualmente son inadecuados. Estos pacientes requerirán usualmente dosis más altas, por lo que se sugiere contactar con el médico especialista en dolor para realizar un adecuado manejo. Los pacientes que toman analgésicos los deben continuar de manera habitual hasta antes de la cirugía, excepto los AINE y los inhibidores de la COX-2, que deben ser retirados perioperatoriamente; si se utilizan parches, se retirarán durante la cirugía y en el posoperatorio. Se deberá realizar la

transición de todos los medicamentos que se tomen crónicamente, para ser administrados por vía intravenosa<sup>38</sup>.

## CONCLUSIONES

El control del dolor perioperatorio constituye uno de los principales retos, no solo para el anestesiólogo, sino para todo el personal de salud que se encuentra involucrado en alguna manera en el cuidado del paciente sometido a cualquier tipo de intervención quirúrgica.

Las enfermedades oncológicas en la mujer se encuentran de manera alarmante al alza; sin embargo, la implementación de programas de detección oportuna ha brindado la capacidad de realizar un diagnóstico temprano en muchos de los casos, lo que implica la realización de procedimientos quirúrgicos, que si bien permiten incrementar de manera significativa la sobrevida y el periodo libre de enfermedad en este grupo de pacientes, conllevan un reto mayor al ser necesario mejorar la calidad de vida, desde luego involucrando al manejo del dolor, tanto agudo como crónico, de manera primordial. Es bien sabido que evitar la aparición del estímulo doloroso tiene implicaciones a corto, mediano y largo plazo, y por ello es necesario conocer los mecanismos que participan en la producción de este para así tomar las estrategias necesarias que permitan lograr un control adecuado, y de esta manera incidir en el pronóstico y la calidad de vida de la paciente. Así, se vuelve imprescindible modificar nuestro enfoque desde un mero acto anestésico hacia una serie de estrategias sistematizadas perioperatorias en el control del dolor.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en este manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

- Paice J. *Glob libr women's med.*, (ISSN: 1756-2228) 2008; DOI 10.3843/GLOWM.10269.
- Merskey H, Bogduk N. The IASP Taxonomy (based on Part III) was updated in 2011 by the IASP Taxonomy Working Group IASP Press.
- Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative Pain Control. *Surg Clin N Am* 2015;95:301-18.
- Grosu I, de Kock M. New concepts in acute pain management: strategies to prevent chronic postsurgical pain, opioid-induced hyperalgesia, and outcome measures. *Anesthesiol Clin*. 2011;29:311-27.
- Kodali BS, Oberoi J. Management of postoperative pain [Systematic reviews and meta-analyses]. In: Rosenquist EW, Doucette K, editors. *UpToDate*. Waltham (MA): UpToDate; 2014.
- Collins SA, Joshi G, Quiroz LH, et al. Pain management strategies for urogynecologic surgery: a review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2014;20:310-5.
- Prospect: procedure specific postoperative pain management [Systematic reviews and meta-analyses]. Available at: <http://www.postoppain.org/frameset.htm>. [Accessed June 12, 2014].
- Khan R, Kamran A, Blakeway E, et al. Catastrophizing: a predictive factor for postoperative pain. *Am J Surg*. 2011;201:122-31.
- Lemanu D, Singh P, McCormick A, Arroll B, Hill A. Effect of preoperative exercise on cardiorespiratory function and recovery after surgery: a systematic review. *World J Surg*. 2013;37:711-20.
- Santa Mina D, Clarke H, Ritvo P, et al. Effect of total-body prehabilitation on postoperative outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*. 2014;100:196-207.

11. Macintyre PE, Scott DA, Schug SA, et al. Acute pain management: scientific evidence [Systematic reviews and meta-analyses]. 3rd edition. 2010. Available at: <http://www.anzca.edu.au/resources/college>
12. Cervero F, Laird JM. Visceral pain. *Lancet*. 1999;353:2145-8.
13. Lowenstein L, Zimmer EZ, Deutsch M, et al. Preoperative analgesia with local lidocaine infiltration for abdominal hysterectomy pain management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;136:239-42.
14. Paley PJ, Veljovich DS, Shah CA, et al. Surgical outcomes in gynecologic oncology in the era of robotics: analysis of first 1000 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:551.e1-9.
15. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP-2. *J Clin Oncol*. 2009;27:5331-6.
16. Cha SM, Kang H, Baek CW, et al. Peritrocal and intraperitoneal ropivacaine for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blind controlled trial. *J Surg Res*. 2012;175:251-8.
17. Cruz J, Diebold H, Dogan A, et al. Combination of pre-emptive portsite and intraoperative intraperitoneal ropivacaine for reduction of postoperative pain: a prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol*. 2014;179:11-16.
18. Rivard C, Vogel RI, Teoh D. Effect of intraperitoneal bupivacaine on postoperative pain in the gynecologic oncology patient. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22:1260-5.
19. Catro-Alves LJ, De Azevedo VL, De Freitas Braga TF, et al. The effect of neuraxial versus general anesthesia techniques on postoperative quality of recovery and analgesia after abdominal hysterectomy: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg*. 2011;113:1480-6.
20. Rapp SE, Ready LB, Greer BE. Postoperative pain management in gynecology oncology patients utilizing epidural opiate analgesia and patient-controlled analgesia. *Gynecol Oncol*. 1989;35:341-4.
21. Rivard C, Dickson EL, Vogel RI, et al. The effect of anesthesia choice on post-operative outcomes in women undergoing exploratory laparotomy for a suspected gynecologic malignancy. *Gynecol Oncol*. 2014;133:278-82.
22. Siddiqui MR, Sajid MS, Uncles DR, Cheek L, Baig MK. A meta-analysis on the clinical effectiveness of transversus abdominis plane block. *J Clin Anesth*. 2011;23:7-14.
23. Choi PT, Bhandari M, Scott J, et al. Epidural analgesia for pain relief following hip or knee replacement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;3:CD003071.
24. De Leon-Casasola OA, Karabella D, Lema MJ. Bowel function recovery after radical hysterectomies: thoracic epidural bupivacaine-morphine versus intravenous patient-controlled analgesia with morphine: a pilot study. *J Clin Anesth*. 1996;8:87-92. 33.
25. Rapp SE, Ready LB, Greer BE. Postoperative pain management in gynecology oncology patients utilizing epidural opiate analgesia and patient-controlled analgesia. *Gynecol Oncol*. 1989;35:341-4.
26. Wu CL, Cohen SR, Richman JM, et al. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis. *Anesthesiology*. 2005;103:1079-88.
27. Block BM, Lui SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA*. 2003; 290:2455-63.
28. Kehlet H, Liu SS. Continuous local anesthetic wound infusion to improve postoperative outcome: back to the periphery? *Anesthesiology*. 2007;107:369-71.
29. Rapp SE, Ready LB, Greer BE. Postoperative pain management in gynecology oncology patients utilizing epidural opiate analgesia and patient-controlled analgesia. *Gynecol Oncol*. 1989;35:341-4.
30. Momeni M, Crucitti M, De Kock M. Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain. *Drugs*. 2006;66:2321-37.
31. Griffiths JD, Middle JV, Barron FA, Grant SJ, Popham PA, Royse CF. Transversus abdominis plane block does not provide additional benefit to multimodal analgesia in gynecological cancer surgery. *Anesth Analg*. 2010;111:797-801.
32. Kushner DM, LaGalbo R, Connor JP, Chappell R, Stewart SL, Hartenbach EM. Use of a bupivacaine continuous wound infusion system in gynecologic oncology: a randomized trial.
33. Pergolizzi JV, Taylor R, Plancarte R, et al. [Is buprenorphine a good option in the management of postoperative pain?] *Rev Soc Esp Dolor*. 2012;19:281-92.
34. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology*. 2005;103:1296-304.
35. Elvir-Lazo O, White P. Postoperative pain management after ambulatory surgery: role of multimodal analgesia. *Anesthesiol Clin*. 2010;28:217-24.
36. Butterworth J, Mackey D, Wasnick J. Morgan and Mikhail's clinical anesthesiology. New York (NY): Lange McGraw-Hill; 2013.
37. Melemani A, Staikou C, Fassoulaki A. Review article: gabapentin for acute and chronic post-surgical pain. *Signa Vitae*. 2007;2:S42-51.
38. Fisher S, Bader A, Sweitzer B. Preoperative evaluation. In: Miller R, Eriksson L, Fleisher L, et al, editors. *Miller's anesthesia*. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 1001-66.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



## CASO CLÍNICO

# Osteosarcoma periosteal desdiferenciado en la diáfisis del cúbito

Miguel Ángel Clara-Altamirano<sup>1,\*</sup>, Dorian Yarih García-Ortega<sup>2</sup>, Alejandro Maciel-Miranda<sup>3</sup>, Héctor Martínez-Said<sup>2</sup>, Jorge Luis Martínez-Tlahuel<sup>4</sup>, Claudia Haydee Sarai Caro-Sánchez<sup>5</sup> y Mario Cuellar-Hubbe<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Ortopedista Oncólogo adscrito al Departamento de Piel y Partes Blandas; <sup>2</sup>Cirujano Oncólogo adscrito al Servicio de Piel y Partes Blandas; <sup>3</sup>Cirujano Plástico adscrito al Servicio de Piel y Partes Blandas; <sup>4</sup>Servicio de oncología Médica; <sup>5</sup>Patóloga Oncóloga adscrita al Servicio de Patología Quirúrgica. <sup>6</sup>Cirujano Oncólogo, Jefe de Servicio de Piel y Partes blandas. Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México.

Recibido el 4 de junio de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 4 de agosto de 2017

### PALABRAS CLAVE

Osteosarcoma parosteal desdiferenciado; Resección intercalar; Injerto autólogo microvascularizado

**Resumen** **Introducción:** El osteosarcoma parosteal desdiferenciado es una variante en la cual un osteosarcoma de alto grado coexiste con un osteosarcoma parosteal. **Caso clínico:** Paciente de sexo femenino, de 20 años de edad, con 6 meses de evolución de dolor y limitación funcional en antebrazo derecho, sin causa aparente. Se le realizan radiografías y se observa una lesión tumoral en la diáfisis del cúbito derecho. A la exploración física presenta dolor a la palpación y limitación a la pronosupinación. La tomografía computada de tórax muestra enfermedad metastásica en el lóbulo superior del pulmón izquierdo. Se le realiza biopsia incisional de tumoración en el cúbito derecho, con reporte de osteosarcoma parosteal desdiferenciado, por lo que inicia manejo con quimioterapia neoadyuvante con cisplatino y doxorubicina hasta completar tres ciclos. El tratamiento quirúrgico consistió en la resección intercalar de la diáfisis del cúbito derecho más reconstrucción con injerto autólogo microvascularizado de diáfisis de peroné derecho y estabilización del injerto con placa DCP 3.5 mm y placa de tercio de caña. En el mismo procedimiento se le realiza metastasectomía pulmonar por toracoscopia. Reporte histopatológico posquirúrgico con necrosis del 100%. Actualmente la paciente se encuentra asintomática, sin datos de actividad tumoral. **Conclusión:** El osteosarcoma parosteal desdiferenciado es una patología rara, pero que se debe sospechar como diagnóstico diferencial ante un osteosarcoma parosteal. Se debe tener en cuenta que esta enfermedad puede generar metástasis por su patrón desdiferenciado. Es importante planificar un tratamiento quirúrgico que permita una adecuada reconstrucción funcional, siempre teniendo en cuenta el principio oncológico. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [drmiguelclara@gmail.com](mailto:drmiguelclara@gmail.com) (M.A. Clara-Altamirano)

## INTRODUCCIÓN

Los osteosarcomas de superficie comprenden un grupo variado de tumores óseos malignos con diferente grado de malignidad<sup>1,2</sup>. Dentro de este grupo, el osteosarcoma parosteal desdiferenciado es una variante en la cual un osteosarcoma de alto grado coexiste con un osteosarcoma parosteal o de bajo grado, ya sea al mismo tiempo (forma sincrónica) o como recurrencia (forma metacrónica)<sup>2-4</sup>.

El osteosarcoma paraosteal típico es una lesión superficial formada por fibroblastos de bajo grado que producen el hueso laminar<sup>5</sup>. Se presenta habitualmente entre los 20 y los 40 años de edad, siendo su localización más frecuente la región posterior del fémur distal<sup>1,6</sup>.

En la literatura existen pocos casos publicados de osteosarcoma parosteal desdiferenciado. Los hallazgos clinicopatológicos, el diagnóstico, el tratamiento y la evolución de los pacientes con este raro osteosarcoma no han sido bien definidos<sup>4-6</sup>.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 20 años de edad, con cuadro clínico de 6 meses de evolución, con dolor en el antebrazo derecho que le limita la movilidad, sin causa aparente. A la exploración física presenta dolor a la palpación en la diáfisis del cúbito derecho y limitación a la pronosupinación por



Figura 1. Radiografía anteroposterior del antebrazo derecho en la que se observa una imagen radioopaca en el tercio medio de la diáfisis del cúbito, con extensión a partes blandas, compatible con un osteosarcoma parosteal.

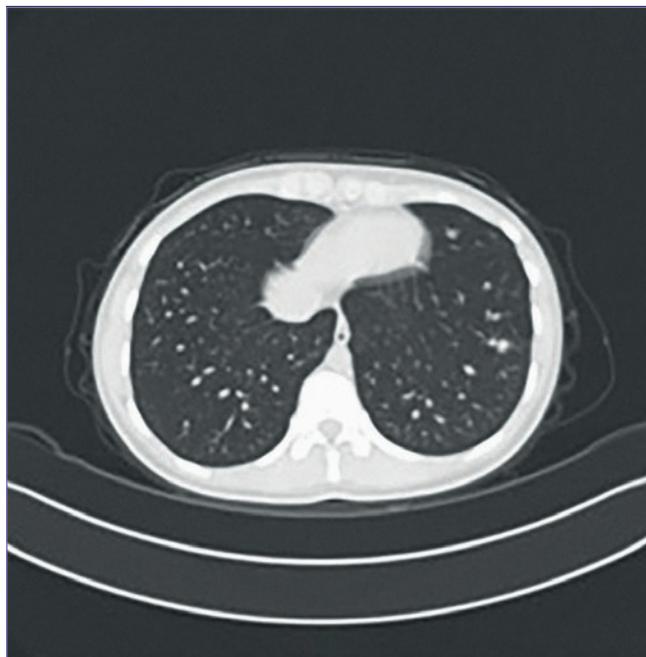


Figura 2. Tomografía computada de tórax, con presencia de lesión metastásica en el lóbulo superior del pulmón izquierdo.

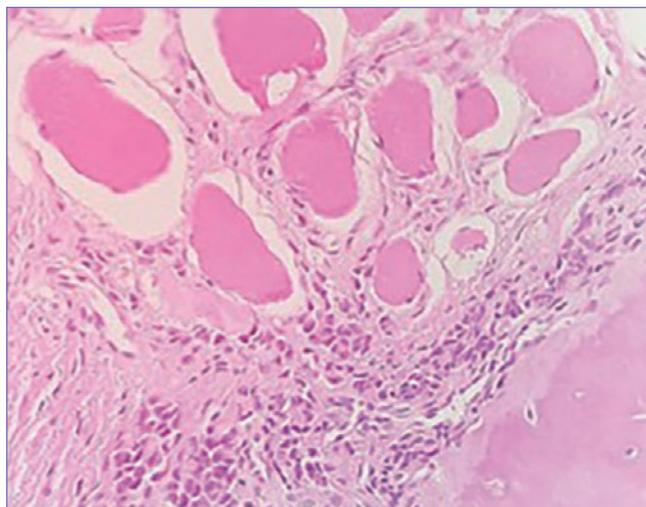


Figura 3. Biopsia (40x). Se identifican hueso compacto en la esquina inferior derecha de la imagen y osteoblastos activos con atipia en la periferia que infiltran el tejido muscular adyacente, así como depósito de material osteoide entre estas.

dolor. Se le solicitan radiografías del antebrazo (Fig. 1), en las que se observa una tumoración en el tercio medio de la diáfisis del cúbito derecho, dependiente de la cortical, con extensión a partes blandas, radiológicamente compatible con un osteosarcoma parosteal.

La tomografía computada de tórax muestra múltiples nódulos pulmonares en probable relación con depósitos secundarios de primario conocido, el de mayor tamaño localizado en la periferia de la base del pulmón izquierdo, que mide 8 mm (Fig. 2). Se realiza biopsia incisional de la tumoración en el tercio medio de la diáfisis de cúbito, con reporte histopatológico de osteosarcoma parosteal desdiferenciado, Enneking III, AJCC IV A (Fig. 3).

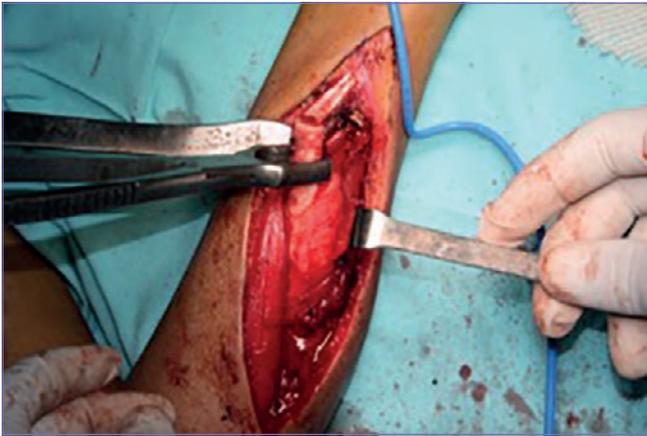


Figura 4. Resección intercalar de la diáfisis del cúbito derecho.

Inicia quimioterapia neoadyuvante con cisplatino y doxorubicina hasta completar tres ciclos. Posterior a la quimioterapia neoadyuvante, se realiza resección intercalar de diáfisis de cúbito derecho más reconstrucción con injerto autólogo microvascularizado de diáfisis de peroné derecho, y estabilización del injerto mediante colocación de placa DCP 3.5 mm y de placa de tercio de caña (Figs. 4 y 5). Posteriormente se le realiza, por parte del servicio de cirugía de tórax, metastasectomía pulmonar mediante resección pulmonar en cuña por toracoscopia, con reporte histopatológico de márgenes de resección negativos y necrosis del 100% (Huvos grado IV), con producto de metastasectomía sin evidencia de células neoplásicas viables (respuesta completa). Actualmente, a los 12 meses de seguimiento, la paciente se encuentra asintomática, sin datos de actividad tumoral local ni a distancia, tolerando la movilización del antebrazo y de la mano (Fig. 6).

## DISCUSIÓN

El osteosarcoma parosteal desdiferenciado es una afección rara, pero que debe sospecharse como diagnóstico diferencial ante un osteosarcoma parosteal; además, se debe tener en cuenta que esta enfermedad puede generar metástasis por su patrón desdiferenciado.

La desdiferenciación en el osteosarcoma parosteal es reportada frecuentemente en las recurrencias del mismo. Wold, et al.<sup>7</sup> describieron 11 casos de desdiferenciación del osteosarcoma parosteal. En diez de estos casos, la desdiferenciación se documentó en la primera, segunda o tercera recurrencia, mientras que la coexistencia de zonas de bajo y alto grado fue reportada en un solo caso.

El caso que presentamos ilustra la importancia de considerar la posibilidad de la coexistencia de áreas desdiferenciadas en el osteosarcoma parosteal, así como la posibilidad de que estas zonas puedan generar metástasis.

Diversos autores señalan que debe considerarse al osteosarcoma parosteal desdiferenciado como diferente del osteosarcoma de superficie de alto grado, ya que la evolución clínica y la mortalidad son diferentes, con una menor tasa de mortalidad para el osteosarcoma desdiferenciado<sup>6,8,9</sup>.

Se considera la invasión al canal medular como un factor pronóstico para la supervivencia global y el periodo libre

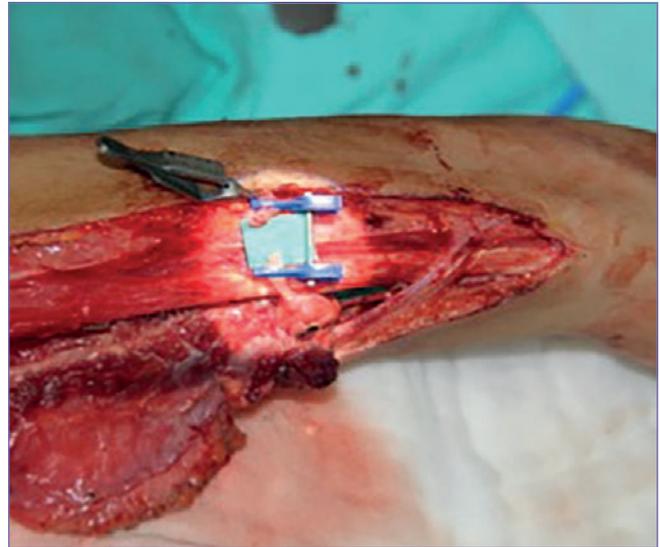


Figura 5. Anastomosis vascular del injerto de peroné vascularizado a la arteria cubital.

de enfermedad en aquellos pacientes con osteosarcoma desdiferenciado<sup>6,10</sup>. En la actualidad se reportan rangos de supervivencia del 80% en pacientes con osteosarcoma parosteal desdiferenciado asociando quimioterapia neoadyuvante más tratamiento quirúrgico con márgenes amplios<sup>5,6,10</sup>.

Existe una fuerte correlación entre el pronóstico y el volumen de necrosis tumoral en los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante y cirugía; este porcentaje se evalúa mediante la clasificación de Huvos<sup>11</sup>. En este caso se observó una respuesta excelente (necrosis del 100%) poste-



Figura 6. Control radiográfico posquirúrgico en el que se observa la adecuada colocación del material de osteosíntesis y del injerto de peroné vascularizado.

rior al tratamiento neoadyuvante. Además, es importante considerar que la reducción del tamaño del tumor como respuesta a la quimioterapia neoadyuvante hace que la lesión sea mucho más fácil de resear.

La reconstrucción con injerto autólogo de peroné vascularizado permite una mejor y más rápida integración del injerto en la zona receptora, sin ocasionar limitación funcional en la zona donante<sup>12</sup>. Taylor, et al.<sup>13</sup> reportaron la primera transferencia de peroné libre vascularizado en 1975.

Weiland, et al.<sup>14-18</sup> han descrito el uso de injertos de hueso vascularizados para el tratamiento de varias patologías, como resección de tumores, defectos de hueso postraumáticos y pseudoartrosis congénita. Se ha tratado de definir el papel de esta técnica en la reconstrucción de tumores de huesos largos<sup>19</sup>, y se ha propuesto que pudiera estar indicada en defectos mayores de 6 cm tras resecciones tumorales. Esta técnica permite la transferencia de hasta 24 cm de hueso, con un pedículo vascular de 8 cm en promedio<sup>20</sup>.

En conclusión, el osteosarcoma parosteal desdiferenciado es un osteosarcoma localizado predominantemente en la superficie ósea, en el cual se encuentran un componente parosteal de bajo grado asociado con un componente sarcomatoso de alto grado. El comportamiento del osteosarcoma parosteal desdiferenciado es más agresivo que el del osteosarcoma parosteal convencional, y debe sospecharse la presencia de enfermedad metastásica. Es importante planificar un tratamiento quirúrgico que permita una adecuada reconstrucción funcional, siempre teniendo en cuenta el principio oncológico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Petrilli AS, de Camargo B, Filho VO, et al. Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: prognostic factors and impact on survival. *J Clin Oncol*. 2006;24:1161.
- Bacci G, Longhi A, Versari M, et al. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer*. 2006;106:1154.
- Arslan HS, Aydin O, Dervişoğlu S, et al. Low grade osteosarcoma, review of 15 cases in a series of 156 osteosarcoma cases. *Turk Patoloji Derg*. 2011;27:138-43.
- Bertoni F, Bacchini P, Staals EL, et al. Dedifferentiated parosteal osteosarcoma: the experience of the Rizzoli institute. *Cancer*. 2005;103:2373-82.
- Van Der Spuy DJ. Osteosarcoma: pathology, staging and management. *SA Orthopaedic Journal*. 2009;69-78.
- Schwab JH, Antonescu CR, Athanasian EA, et al. A comparison of intramedullary and juxtacortical low-grade osteogenic sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466:1318-22.
- Wold LE, Unni KK, Beabout JW, et al. Dedifferentiated parosteal osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Am*. 1984;66:53-9.
- Van Oven MW, Molenaar WM, Freling NJM. Dedifferentiated parosteal osteosarcoma of the femur with aneuploidy and lung metastases. *Cancer*. 1989;63:807-11.
- Okada K, Frassica FJ, Sim FH, et al. Parosteal osteosarcoma. A clinicopathological study. *J Bone Joint Surg Am*. 1994;76A:366-78.
- Sheth DS, Yasko AW, Raymond AK, et al. Conventional and dedifferentiated parosteal osteosarcoma. Diagnosis, treatment and outcome. *Cancer*. 1996;78:2136-45.
- Huvos AG. Bone tumors: diagnosis, treatment, and prognosis. 2nd ed. London, U.K.: W.B. Saunders; 1991.
- Zelenski N, Brigman BE, Levin LS, et al. The vascularized fibular graft in the pediatric upper extremity: a durable, biological solution to large oncologic defects. *Sarcoma*. 2013;2013:321201.
- Taylor GI, Miller GD, Ham FJ. The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques. *Plast Reconstr Surg*. 1975;55:533-44.
- Weiland AJ, Moore JR, Daniel RK. Vascularized bone autografts: experience with 41 cases. *Clin Orthop*. 1983;174:87.
- Weiland AJ. Current concepts review: vascularized free bone transplants. *J Bone Joint Surg Am*. 1981;63A:166.
- Weiland AJ, Daniel RK, Riley LH. Application of the free vascularized bone graft in the treatment of malignant or aggressive bone tumors. *Johns Hopkins Med J*. 1977;140:85.
- Weiland AJ, Daniel RK. Microvascular anastomosis of bone graft in the treatment of massive defects in bone. *J Bone Joint Surg Am*. 1979;61A:98.
- Weiland AJ, Daniel RK. Congenital pseudoarthrosis of the tibia: treatment with vascularized autogenous fibula graft - a preliminary report. *Johns Hopkins Med J*. 1980;147:89.
- Gao YH, Ketch LL, Eladumikdachi F, et al. Upper limb salvage with microvascular bone transfer for major long-bone segmental tumor resections. *Ann Plast Surg*. 2001;47:240-6.
- Murray PM. Free vascularized bone transfer in limb salvage surgery of the upper extremity. *Hand Clin*. 2004;20:203-11.



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

www.gamo-smeo.com



## CASO CLÍNICO

# Degeneración sarcomatosa de malformación arteriovenosa Sarcomatous degeneration arteriovenous malformation

Ruth Fuente-Garrido<sup>1,\*</sup>, Enrique María San Norberto-García<sup>2</sup>, Cintia Flota-Ruiz<sup>1</sup>, Miguel Martín-Pedrosa<sup>2</sup>, Álvaro Revilla-Calavia<sup>2</sup> y Carlos Vaquero-Puerta<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Médico Residente; <sup>2</sup>Facultativo Especialista; <sup>3</sup>Catedrático, Jefe de Servicio. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

Recibido el 30 de abril de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017  
Disponible en Internet el 4 de agosto de 2017

### PALABRAS CLAVE

Malformación  
arteriovenosa;  
Embolización;  
Sarcoma pleomórfico  
desdiferenciado

**Resumen** La prevalencia de malformaciones vasculares se estima en el 1.5% en la población general. Los sarcomas son un grupo raro de tumores malignos de origen mesenquimal que representa menos del 1% de todos los tumores del adulto. Presentamos un caso de degeneración sarcomatosa en una malformación arteriovenosa de 50 años de evolución. Paciente de 69 años de edad que ingresa en nuestro servicio por infección de partes blandas y sangrado en retropié en el contexto de una malformación arteriovenosa de más de 50 años de evolución de etiología no filiada. Presenta pulsos distales bilaterales. En la extremidad inferior derecha se observa lesión ulcerada y sobreinfectada de 5 × 6 cm en retropié que presenta en sus bordes formaciones mamelonadas que se colapsan a la presión con el dedo. La arteriografía diagnóstica objetiva una formación vascular con nido angiomatoso en la superficie medial de la articulación tibio-peroneo-astragalina dependiente de la arteria tibial posterior. Se emboliza la malformación arteriovenosa con total exclusión de la misma en el control final. A pesar del tratamiento médico y las curas persiste la mala evolución, con sobreinfección y aparición de nuevos mamelones, por lo que se decide realizar una amputación infracondílea. La anatomía patológica revela una neoplasia mesenquimal maligna sugestiva de sarcoma pleomórfico desdiferenciado con células gigantes (histiocitoma fibroso maligno de tipo células gigantes). El paciente fallece a los 3 meses del diagnóstico por diseminación de la enfermedad tumoral. La degeneración sarcomatosa es una complicación rara de las malformaciones arteriovenosas, y ante la baja sospecha clínica se demora el diagnóstico, lo que conlleva malos resultados a corto plazo. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [ruth.fuente.garrido@gmail.com](mailto:ruth.fuente.garrido@gmail.com) (R. Fuente-Garrido)

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de malformaciones vasculares se estima en el 1.5% en la población general<sup>1</sup>. En las malformaciones arteriovenosas (MAV) son características las comunicaciones anormales entre el sistema arterial y el sistema venoso. Los sarcomas son un grupo raro de tumores malignos de origen mesenquimal que representan menos del 1% de todos los tumores del adulto<sup>2,3</sup>. Presentamos un caso de degeneración sarcomatosa en una MAV de 50 años de evolución.

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 69 años de edad que ingresa en el servicio de angiología y cirugía vascular por presentar infección de partes blandas y sangrado en el retropié en el contexto de una MAV de más de 50 años de evolución de etiología no filiada. El paciente es exfumador y tiene antecedentes personales de hipertensión arterial y cáncer urotelial de vejiga tratado mediante resección transuretral.

A la exploración presenta pulso pedio y tibial posterior en ambas extremidades inferiores. En la extremidad inferior derecha se observa una lesión ulcerada y sobreinfectada de 5 x 6 cm en el retropié que tiene en sus bordes formaciones mamelonadas que se colapsan a la presión con el dedo y que presentan sangrado en sábana esporádico (Fig. 1 A).

El paciente es tratado con antibioticoterapia intravenosa según antibiograma y curas locales. La arteriografía diagnóstica objetiva aumento de la velocidad de tránsito en el sistema arterial del miembro inferior derecho con respecto al contralateral, y se observa una formación vascular con nido angiomaso en la superficie medial de la articulación tibio-peroneo-astragalina y aferente tributaria principal de la arteria tibial posterior.

Bajo anestesia raquídea y acceso femoral derecho 6F, se canaliza la arteria tibial posterior. La arteriografía intraoperatoria evidencia una MAV dependiente de la arteria tibial posterior (Fig. 2 A). Se emboliza la malformación arteriovenosa con Glubran 2 acrylic glue (GEM, Viareggio, Italia), con total exclusión de la MAV en el control final (Fig. 2 B). Posteriormente se realiza Friedreich quirúrgico de la úlcera y se toma muestra de los bordes para estudio anatomopatológico. Tras la intervención quirúrgica, la lesión presenta mejoría, por lo que el paciente es dado de alta. Al mes de la intervención, el paciente reingresa por el mismo cuadro. Se realiza un segundo desbridamiento quirúrgico de la herida, practicando exéresis completa de la misma. A pesar del tratamiento antibiótico y las curas compresivas locales, el lecho quirúrgico presenta mala evolución, con persistencia de la infección y aparición de nuevos mamelones, por lo que se decide realizar una amputación infracondílea.

La anatomía patológica revela una neoplasia mesenquimal maligna infiltrante que ulcera la epidermis, extensamente necrotizante y que alcanza los planos subcutáneo y muscular estriado esquelético. Las células tumores expresan vimentina y localmente actina de músculo liso, las células gigantes expresan CD68 y se observa un índice proliferativo del 40% (Ki-67). El diagnóstico anatomopatológico es de neoplasia mesenquimal maligna sugestiva de sarcoma pleomórfico desdiferenciado con células gigantes (histiocitoma fibroso maligno de tipo células gigantes).

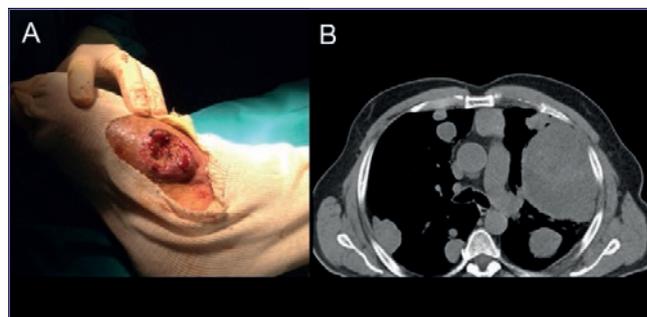


Figura 1. A: Hallazgos operatorios: lesión excreciente con sangrado en sábana. B: Corte transversal de tomografía computarizada de tórax en el que se observan metástasis sarcomatosas pulmonares (patrón en suelta de globos).

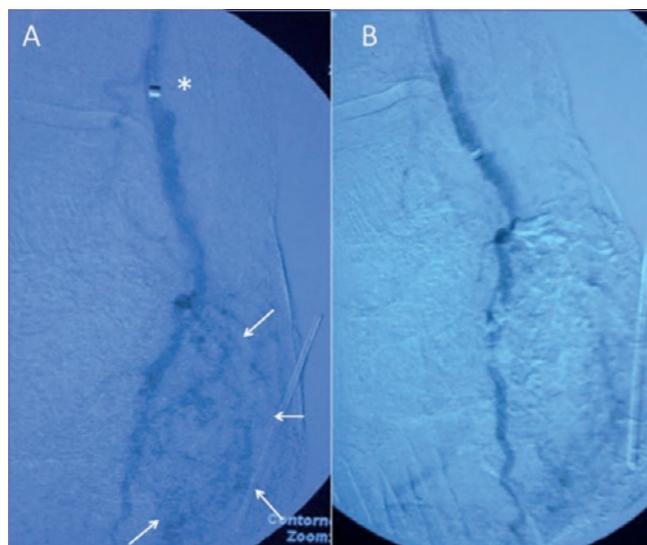


Figura 2. A: Arteriografía intraoperatoria previa a la embolización: malformación arteriovenosa (flechas) dependiente de arteria tibial posterior donde se ha posicionado un catéter para embolización (asterisco). B: Control arteriográfico final en el que se aprecia la correcta embolización de la malformación.

El paciente es referido a oncología y a los 2 meses del diagnóstico anatomopatológico ingresa en el servicio de medicina interna por cuadro de disnea progresiva de 2 semanas de evolución. La radiografía de tórax revela un patrón en suelta de globos. Los hallazgos se corroboran en una tomografía computarizada de tórax que muestra metástasis pulmonares (Fig. 1 B). El paciente fallece a los 3 meses del diagnóstico por progresión de la enfermedad tumoral.

## DISCUSIÓN

Después del tumor del estroma gastrointestinal, los tumores mesenquimales más frecuentes del adulto son los sarcomas desdiferenciados, como el que presentamos, seguidos del liposarcoma y el leiomiomasarcoma.

Las MAV constituyen un reto terapéutico debido a su impacto en el sistema cardiovascular y a las alteraciones hemodinámicas que se derivan de ello<sup>4</sup>. Las manifestaciones clínicas de las MAV dependen de su localización y pueden producir insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión venosa e insuficiencia venosa o arterial, y como consecuencia de estas últimas,

ulceración cutánea e incluso gangrena<sup>5</sup>. El desarrollo de los síntomas está causado por un incremento del *shunt* que produce robo en el sistema arterial e hipertensión en el sistema venoso, produciendo como consecuencia una reducción de la perfusión tisular, lo que lleva a dolor, ulceración y sangrado<sup>4</sup>. Existen cuatro indicaciones para el tratamiento quirúrgico: sangrado, complicaciones derivadas de la hipertensión venosa, lesión localizada en una región anatómica que ponga en peligro la vida del paciente (p. ej., cerca de la vía aérea) o que afecte a funciones vitales (p. ej., oído, vista...). El dolor, la incapacidad funcional y la infección recurrente se incluyen, entre otras, en las indicaciones relativas<sup>6</sup>. El tratamiento de las MAV tiene como objetivo el cierre de las comunicaciones arteriovenosas mediante cirugía convencional o técnicas endovasculares. Actualmente, la embolización transarterial de la arteria nutricia es la primera opción terapéutica<sup>7</sup>.

Los tumores mesenquimales se presentan como tumores indoloros de crecimiento lento. Cuando el tumor alcanza un tamaño importante, pueden aparecer dolor o síntomas asociados a la compresión, como edema o parestesias en la extremidad. El 46% de los sarcomas se encuentran en las extremidades inferiores (glúteos, ingles y miembro inferior)<sup>8</sup>. Aunque se desconoce su etiología, hay factores que predisponen a la aparición de sarcomas, como la genética, Li Fraumeni, neurofibromatosis tipo I<sup>9</sup>, tratamiento con radioterapia o quimioterapia, linfedema crónico (posquirúrgico, filariasis...) e irritación crónica. Es posible que, en el caso que nos interesa, la persistencia de la fístula arteriovenosa durante 50 años haya podido desempeñar algún papel en el desarrollo del sarcoma.

## CONCLUSIÓN

La degeneración sarcomatosa es una complicación rara de las malformaciones arteriovenosas, y ante la baja sospecha clínica suele demorarse el diagnóstico, lo que conlleva malos resultados a corto plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Eifert S, Villavicencio L, Kao TG, et al. Prevalence of deep venous anomalies in congenital vascular malformations of venous predominance. *J Vasc Surg*. 2000;31:462-71.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:5-29.
3. Miller RW, Young JL Jr, Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer*. 1995;75:395-405.
4. Lee BB, Baumgartner I, Bertien HP, et al. Consensus document of the international union of angiology (IUA)-2013. Current concept on the management of arterio-venous malformations. *Int Angiol*. 2013;32:9-36.
5. Simkin R. Varices, úlceras y angiodisplasias. Buenos Aires: López Librerías Editores; 1991. p. 429-51.
6. Lee BB. New approaches to the treatment of congenital vascular malformations (CMVs): a single centre experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;30:184-97.
7. Głowiczki P, Duncan A, Kalra M, et al. Vascular malformations: an update. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2009;21:133-48.
8. Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N, et al. Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1987;205:349-59.
9. Zahm SH, Fraumeni JF Jr. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol*. 1997;24:504-14.



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

www.gamo-smeo.com



## CASO CLÍNICO

# Déficit de magnesio en paciente con quimioterapia-radioterapia por cáncer de cérvix: caso clínico y revisión

Miguel Ángel Berenguer-Francés\*

*Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Sant Joan d'Alacant, Sant Joan d'Alacant (Alicante), España*

Recibido el 1 de octubre de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 4 de agosto de 2017

### PALABRAS CLAVE

Magnesio;  
Cáncer de cérvix;  
Radioterapia

**Resumen** **Introducción:** El déficit de magnesio es una afección frecuente en los pacientes oncológicos debido a los esquemas de quimioterapia con cisplatino. La combinación con radioterapia en ciertos tumores en que el tracto gastrointestinal forma parte del campo de tratamiento puede producirlo. **Caso clínico:** Se presenta el caso de una mujer de 35 años de edad diagnosticada de cáncer de cérvix en tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante. Debido a la extensión del tumor y a la afectación ganglionar, el campo de tratamiento radioterápico era amplio, con dosis grandes sobre el intestino delgado. Durante el tratamiento, la paciente presentó una diarrea importante debido al déficit de magnesio. **Resultados:** El estudio de la hipomagnesemia no es habitual en la práctica clínica, pero debe contemplarse en aquellos pacientes que estén en tratamiento con esquemas quimioterápicos que contenga cisplatino y radioterapia pélvica ampliada. **Discusión:** Conocer esta afección y proporcionar un tratamiento adecuado puede evitar empeoramientos en la calidad de vida de los sujetos afectos, y la posible finalización precoz del tratamiento por mala tolerancia. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [migberenguer@hotmail.com](mailto:migberenguer@hotmail.com) (M.Á. Berenguer-Francés)

## INTRODUCCIÓN

El déficit de magnesio es un efecto secundario conocido en pacientes en tratamiento quimioterápico con cisplatino. La hipomagnesemia se define como unos valores del ion en suero inferiores a 1,8 mg/dl (1,5 mEq/l)<sup>1</sup>, y su relación con el uso de cisplatino es dependiente de la dosis, aumentando su frecuencia con cada ciclo administrado<sup>2,3</sup>. Es uno de los trastornos hidroelectrolíticos más frecuentes, pero sus manifestaciones clínicas son inespecíficas. La clínica suele basarse en astenia, confusión, irritabilidad, convulsiones y alteraciones neuromusculares o cardíacas<sup>4</sup>. Su diagnóstico es difícil, ya que la determinación sérica de magnesio no es habitual. Además, hay una relación estrecha entre las concentraciones de magnesio y las de fósforo y potasio, lo que dificulta poder distinguir si los síntomas clínicos se deben a uno o a otro ion.

El tratamiento del cáncer de cuello uterino se basa, excepto en los estadios muy iniciales, en la combinación de quimioterapia y radioterapia. El uso de cisplatino semanal a dosis de 40 mg/m<sup>2</sup>, junto con radioterapia pélvica hasta dosis de 46-50 Gy y braquiterapia posterior, es el esquema más empleado. La cirugía exclusiva se reserva para los estadios IA y IB1. Si el estadio del tumor es avanzado, el campo de tratamiento radioterápico puede ser más amplio y llegar, en el límite superior, a la bifurcación de las iliacas o a los ganglios paraaórticos, lo que aumenta considerablemente la posibilidad de una enteritis rádica y, por ende, de problemas de malabsorción.

El tratamiento se basa en la corrección del proceso subyacente, siempre que sea posible. Si el déficit se presenta en las primeras etapas del tratamiento oncológico, pueden administrarse sales de magnesio por vía oral. Si hay compromiso vital, se administran ampollas de sulfato de magnesio al 15% diluidas en solución salina glucosada al 5% en 20 minutos, continuando los siguientes días hasta la corrección del déficit. Hay que evitar la administración en bolo por las posibles complicaciones cardíacas que pueden derivarse de ella<sup>5,6</sup>.

## CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 35 años de edad que desde hacía más de un año presentaba sangrados sin relación con el ciclo menstrual y dolor en el hipogastrio. Ante la clínica descrita, la paciente consulta en ginecología y en la exploración presenta genitales externos y vagina normal, con cuello uterino lateralizado totalmente a la izquierda. Al tacto vaginal se evidencia rigidez en la cara anterolateral izquierda vaginal, en su tercio superior, con crecimiento de una tumoración cervical supravaginal. Al tacto rectal se evidencia parametrio derecho normal y el izquierdo no valorable por el crecimiento de la lesión tumoral. El cérvix estaba en contacto con la cara anterior del recto. En la ecografía ginecológica se aprecia una lesión de 5.2 × 3.4 cm en el cérvix, con vascularización abundante e invasión profunda, sin afectación parametrial.

Se realizó el estudio de extensión de la enfermedad, solicitando resonancia magnética pélvica que informa de masa en el cérvix de 5.5 × 4.5 × 4 cm, con presencia de adenopatía de 1.2 cm en la cadena iliaca derecha sin invasión

parametrial, vaginal, ureteral, vesical ni rectal. La tomografía computarizada por emisión de positrones evidencia hipercaptación (SUVmax 16.55) en la región cervical, de un diámetro de 5.5 cm, y en la cadena iliaca derecha (SUVmax 12.30). Se realizó biopsia de la lesión con el resultado de carcinoma adenoescamoso de cuello uterino.

Se presentó el caso de esta paciente en el comité multidisciplinario de tumores ginecológicos de nuestro hospital y, ante el resultado anatomopatológico y radiológico, FIGO IIIB, se decidió administrar quimioterapia y radioterapia. La paciente inició tratamiento quimioterápico con cisplatino (40 mg/m<sup>2</sup>) semanal en combinación con radioterapia. El campo de planificación del tratamiento radioterápico (PTV) llegaba en su límite superior hasta las vértebras L4-L5. Durante el tercer ciclo de quimioterapia, y con una dosis de radioterapia de 22 Gy de los 50 previstos, la paciente presentó náuseas, vómitos y diarrea intensa que no mejoraba a pesar de tomar loperamida y de realizar cambios dietéticos. Junto a esto, se asociaba una pérdida de 7 kilogramos de peso en 20 días e importante astenia. Además, según referían los familiares, estaba más irascible y con pérdidas de memoria.

Se solicitó hemograma y bioquímica, en la que destacaban unos valores de K<sup>+</sup> de 3.4 mEq/l y Mg<sup>++</sup> de 1.3 mg/dl. Se pautaron comprimidos con 404.85 mg de lactato magnésico cada 8 horas, durante 5 días. La paciente comenzó a notar mejoría en su clínica gastrointestinal y de memoria. Se solicitó nueva analítica después de completar el tratamiento, que mostró unos valores de magnesio de 2.2 mg/dl.

## DISCUSIÓN

La radioterapia pélvica es una de las causas de déficit de magnesio más desconocidas, y esto aumenta si el paciente precisa tratamiento quimioterápico con cisplatino. Son varios los tumores que requieren campos de tratamiento radioterápico pélvicos extensos que pueden provocar enteritis rádica (cuello uterino, endometrio, próstata, recto y canal anal) y, por tanto, malabsorción de nutrientes. Aunque se conocen las dosis limitantes de los órganos de riesgo, muchas veces estas no pueden cumplirse en su totalidad por la extensión del tumor o la afectación ganglionar.

A pesar de ser un efecto secundario conocido en la literatura (Tabla 1), hay pocos estudios que evalúen el uso profiláctico de magnesio junto con el tratamiento con cisplatino y radioterapia pélvica. Hunter, et al.<sup>7</sup> estudiaron en más de 200 pacientes el efecto beneficioso de la suplementación con sulfato de magnesio en los pacientes en tratamiento combinado con cisplatino y radioterapia. Además, observaron que los pacientes con diabetes *mellitus* o con hipertensión eran los que tenían más riesgo de sufrir déficit de magnesio, debido a problemas renales. En su análisis, Evans y Harper<sup>8</sup> evaluaron una muestra de 28 pacientes con cáncer gastrointestinal tratados con quimioterapia con cisplatino, 5-fluorouracilo y epirubicina, y evidenciaron una mejoría estadísticamente significativa con la suplementación de magnesio después del tercer ciclo de cisplatino. Más recientes son los estudios de Zarif Yeganeh, et al.<sup>9</sup> y de Yamamoto, et al.<sup>10</sup>, que también reportan mejoría con el uso profiláctico de suplementos de

**Tabla 1.** Estudios que han evaluado el uso de suplementos de magnesio en pacientes con tumores tratados con cisplatino

Autores	Hunter, et al. <sup>7</sup>	Evans, et al. <sup>8</sup>	Zarif Yeganeh, et al. <sup>9</sup>	Yamamoto, et al. <sup>10</sup>	Kidera, et al. <sup>11</sup>
Tipo de estudio	Clínico aleatorizado	Clínico aleatorizado	Clínico aleatorizado	Cohortes	Retrospectivo
Año	2009	1995	2016	2015	2014
Tipo de tumor	Cuello uterino	Gastrointestinal	Gastrointestinal	Cuello uterino	Varios
Evaluación uso de radioterapia	Sí	No	No	No	No
N.º pacientes	274	28	69	28	401
Resultado suplementación	Beneficio	Beneficio	Beneficio	Beneficio	Beneficio

magnesio en pacientes oncológicos que van a recibir quimioterapia con cisplatino. En el estudio retrospectivo de Kidera, et al.<sup>11</sup> también se halló un efecto benéfico de los suplementos de magnesio en diferentes tumores sólidos, incluido el cáncer de pulmón.

En la práctica clínica diaria, conocer las concentraciones séricas de magnesio previas a iniciar un tratamiento oncológico con cisplatino y radioterapia pélvica ampliada puede evitar situaciones de déficit que produzcan clínica en los pacientes. En nuestro caso, la calidad de vida de la paciente había empeorado de manera significativa desde el inicio del tratamiento oncológico, y se dudaba de que pudiera completarlo. La administración de suplementos de magnesio propició una mejoría de su clínica, principalmente la gastrointestinal.

## CONCLUSIONES

El déficit de magnesio en los pacientes en tratamiento con cisplatino y radioterapia con campos pélvicos extensos es una situación frecuente en la práctica clínica que, en ocasiones, no es diagnosticada y produce síntomas clínicos gastrointestinales importantes en los pacientes. Realizar de manera sistemática controles de las concentraciones de magnesio y suplementar cuando estas sean bajas es una solución beneficiosa.

## AGRADECIMIENTOS

Al servicio de oncología radioterápica del Hospital de Sant Joan d'Alacant.

## CONFLICTO DE INTERESES

El autor hace constar que no tiene ningún tipo de conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ariceta G, Rodríguez-Soriano J, Vallo A. Acute and chronic effects of cisplatin therapy on renal magnesium homeostasis. *Med Pediatr Oncol.* 1997;28:35-40.
2. Lajer H, Kristensen M, Hansen HH, et al. Magnesium depletion enhances cisplatin-induced nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005;56:535-42.
3. Lager H, Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat Rev.* 1999;25:47-58.
4. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanism and renoprotective strategies. *Kidney Int.* 2008;73:994-1007.
5. Millionis HJ, Alexandrides GE, Liberopoulos EN, et al. Hypomagnesemia and concurrent acid-base and electrolyte abnormalities in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:167-73.
6. Yamamoto M, Yamaguchi T. Causes and treatment of hypomagnesemia. *Clin Calcium.* 2007;17:1241-8.
7. Hunter RJ, Pace MB, Burns KA, et al. Evaluation of intervention to prevent hypomagnesemia in cervical cancer patients receiving combination cisplatin and radiation treatment. *Support Care Cancer.* 2009;17:1195-201.
8. Evans TRJ, Harper CL. A randomised study to determine whether routine intravenous magnesium supplements are necessary in patients receiving cisplatin chemotherapy with continuous infusion 5 fluorouracil. *Eur J Cancer.* 1995;31:174-8.
9. Zarif Yeganeh M, Vakili M, Shahriari-Ahmadi A, et al. Effect of oral magnesium oxide supplementation on cisplatin-induced hypomagnesemia in cancer patients: a randomized controlled trial. *Iran J Public Health.* 2016;45:54-62.
10. Yamamoto Y, Watanabe K, Tsukiyama I, et al. Nephroprotective effects of hydration with magnesium in patients with cervical cancer receiving cisplatin. *Anticancer Res.* 2015;35:2199-204.
11. Kidera Y, Kawakami H, Sakiyawa T, et al. Risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity and potential of magnesium supplementation for renal protection. *PLoS One.* 2014;9:e101902.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



## CASO CLÍNICO

# Neoplasia intraepitelial corneal como causa de disminución de la agudeza visual: abordaje de bajo costo

Alejandro Villarreal-González<sup>1</sup>, Carlos Alberto Romo-Arpio<sup>2</sup>, Pablo Villarreal-Guerra<sup>3</sup> y Alejandro Sámano-Guerrero<sup>4,\*</sup>

<sup>1</sup>Cirujano Oftalmólogo, Subespecialista en Córnea y Superficie Ocular, Jefe del Departamento de Córnea y Superficie Ocular; <sup>2</sup>Cirujano Oftalmólogo, Subespecialista en Glaucoma y Segmento Anterior, Jefe del Departamento de Glaucoma, Centro Oftalmológico del Valle, San Pedro Garza García, N.L., México; <sup>3</sup>Cirujano Oftalmólogo, Maestría en Bioética y Educación Superior, Doctorando en Bioética, Profesor de Bioética y Oftalmología General, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, N.L., México; <sup>4</sup>Médico Cirujano y Partero, Investigador Clínico, Director de Consultora en Investigación Biomédica Analimed, San Pedro Garza García, N.L., México

Recibido el 1 de octubre de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017  
Disponible en Internet el 4 de agosto de 2017

### PALABRAS CLAVE

Neoplasia;  
Córnea;  
Escarcha;  
Epitelial;  
Mitomicina C;  
INFα-2B

**Resumen** **Introducción:** La neoplasia intraepitelial corneal es una enfermedad displásica dentro del espectro de la neoplasia escamocelular de la superficie ocular. Es una enfermedad rara que se sospecha en pocas ocasiones, sobre todo en su presentación difusa. Una vez teniendo sospecha, el diagnóstico y el tratamiento son sencillos para una enfermedad que, no tratada, podría ser devastadora. **Reporte de caso:** Presentamos el caso de un paciente varón de 63 años de edad que presenta como único síntoma disminución de la agudeza visual con 2 semanas de evolución en el ojo derecho. La capacidad visual se mantiene en 20/40 en el ojo derecho y a la exploración mostró lesión geográfica en la mitad superior de la córnea derecha con apariencia en escarcha. Tras descartar diagnóstico se decide realizar un raspado epitelial con reporte de neoplasia intraepitelial corneal de bajo grado por parte del departamento de patología. Se decide manejo con mitomicina C al 0.02%, dos tantas de 2 semanas con tres aplicaciones tópicas por día, y fluorometolona al 0.1% en la misma dosis. **Conclusión:** Los autores recomiendan el uso de mitomicina C al 0.02% en los países en vías de desarrollo. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [analimedmt@gmail.com](mailto:analimedmt@gmail.com) (A. Sámano-Guerrero)

## INTRODUCCIÓN

La neoplasia intraepitelial cornealconjuntival (NICC) es una enfermedad displásica no invasiva que se presenta en el epitelio cornealconjuntival, considerada también como carcinoma *in situ*. La NICC es parte del espectro displásico de las neoplasias escamosas de la superficie ocular. La lesión del carcinoma celular escamoso comienza con cambios displásicos (carcinoma *in situ* que puede ser leve, moderado o grave) para finalmente cruzar la lámina propia y convertirse en un carcinoma celular escamoso invasivo<sup>1,2</sup> (Tabla 1).

De todas las tumoraciones que se presentan en el globo ocular y sus anexos, las de la superficie ocular son las más frecuentes, y de estas, las neoplasias que comprenden el epitelio representan desde un tercio hasta la mitad de los casos. Cuando se diagnostica un tumor epitelial, el 65% no cruza aún la lámina propia. Se ha reportado una incidencia de tumoraciones cornealconjuntivales de 0.13 a 1.9/100,000, con dependencia de la procedencia geográfica<sup>3,4</sup>. Como en toda tumoración, los cambios de la neoplasia escamosa de la superficie ocular se deben a una pérdida de control de los ciclos de vida y división de las células afectadas. Los factores de riesgo más importantes conocidos son la exposición crónica a los rayos ultravioleta, la infección por el virus del papiloma humano, la expresión defectuosa del gen p53, el sexo masculino, la edad mayor de 60 años y la seropositividad al virus de la inmunodeficiencia humana<sup>2</sup>.

El cuadro clínico de la NICC puede presentarse de dos formas: nodular o difuso. El caso nodular es el más frecuente y muestra crecimientos o masas que pueden tener cambios en la coloración normal, erosiones, sangrados, enrojecimiento y sensación de cuerpo extraño; en el caso difuso, el paciente puede hallarse asintomático o, si hay invasión difusa corneal, mostrar una disminución de la agudeza visual (AV)<sup>3</sup>.

Para establecer el diagnóstico en un caso sospechoso de NICC es necesario hacerlo mediante histopatología, ya sea primero realizando un raspado del epitelio, o posterior a una resección en bloque de la tumoración<sup>5</sup>. Tradicionalmente se había tratado a las NICC con escisión del tumor, pero se comprobó que hasta un 56% de los tumores resecados presentaban recidiva, y por eso al tratamiento se agregó el uso de radiación, crioterapia o quimioterapéuticos tópicos. Recientemente se ha descubierto que el uso de quimioterapéuticos tópicos (5-fluoruracilo, mitomicina C o interferones) por sí solo tiene la misma efectividad que la escisión más crioterapia<sup>4</sup>.

En este trabajo describimos un caso de neoplasia intraepitelial corneal que se presenta por primera vez con un motivo de consulta de disminución de la AV y que es tratado tópicamente con mitomicina C.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de 63 años de edad, con motivo de consulta de disminución de la AV en las últimas 2 semanas. El paciente no contaba con antecedentes patológicos ni no patológicos de relevancia, más que el uso de lentes bifocales por hipermetropía y presbiopía. Tampoco contaba con antecedentes heredofamiliares de importancia. De profesión electricista, laboraba en ese momento en la instalación de aparatos de telecomunicación en una empresa privada. El paciente comunica una disminución en la AV del

**Tabla 1.** Evolución de la neoplasia escamosa de la superficie ocular

Neoplasia intraepitelial cornealconjuntival (carcinoma <i>in situ</i> )
– Leve
– Moderada
– Grave
Carcinoma corneo-conjuntival de células escamosas

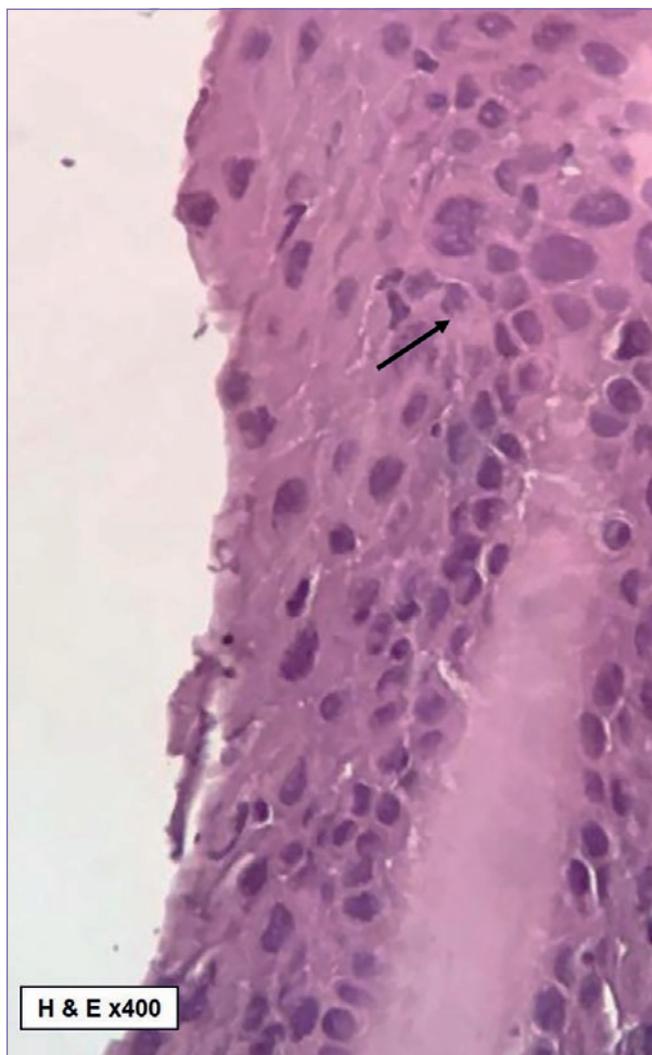
Fuente: elaborada por los autores.

ojo derecho aun con el uso de sus anteojos desde hace 2 semanas y que ha sido progresiva; niega otra sintomatología. A la exploración física se encuentra una AV con la mejor corrección de 20/40 (logMar 0.3) con +4.50 -2.25 × 97° en el ojo derecho y 20/20 (logMar 0) con +3.25 -0.50 × 93° en el ojo izquierdo, con una AV mejor corregida en ambos ojos de 20/20 (logMar 0). Movimientos oculares y reflejos pupilares sin alteración. La presión intraocular en ambos ojos era de 14 mmHg. A la inspección con lámpara de hendidura se observa en el ojo derecho una lesión geográfica en la mitad superior de la córnea que incluye el área pupilar con aspecto escarchado y puntilleo en su interior. La inspección del ojo izquierdo con la lámpara de hendidura no muestra anomalías. Ante la duda de que se trate de una lesión en la córnea por químicos o una lesión termoeléctrica de la que el paciente no se halla percatado, se inicia tratamiento con ciprofloxacino y dexametasona en colirio de 3 mg-1 mg/ml en aplicación tópica sobre el ojo derecho tres veces al día durante 2 semanas, con indicación de revaloración en el consultorio a las 2 semanas de iniciado el tratamiento.

Al presentarse el paciente a revaloración se observa que la lesión se ha extendido al polo inferior de la córnea derecha y que la AV no ha mejorado. Se decide entonces realizar un raspado epitelial para enviar a evaluación histopatológica. Dos semanas tras el raspado se recibe el reporte por parte de patología de neoplasia intraepitelial corneal de bajo grado (Fig. 1). Se decide comenzar manejo con mitomicina C en colirio al 0.02% (0.02 mg/ml) tres veces al día durante 2 semanas, descanso durante 2 semanas y finalmente otras 2 semanas de tres aplicaciones al día (dos tandas completas), acompañado de fluorometolona al 0.1% en la misma dosis. Ocho semanas después de iniciado el tratamiento con mitomicina C no se halló lesión alguna en la córnea y la AV mejoró a 20/20 (logMar 0) en ambos ojos. Al año de terminado el tratamiento, el paciente no ha presentado nuevas molestias y actualmente se halla en seguimiento para diagnóstico temprano de recidivas (Fig. 2).

## DISCUSIÓN

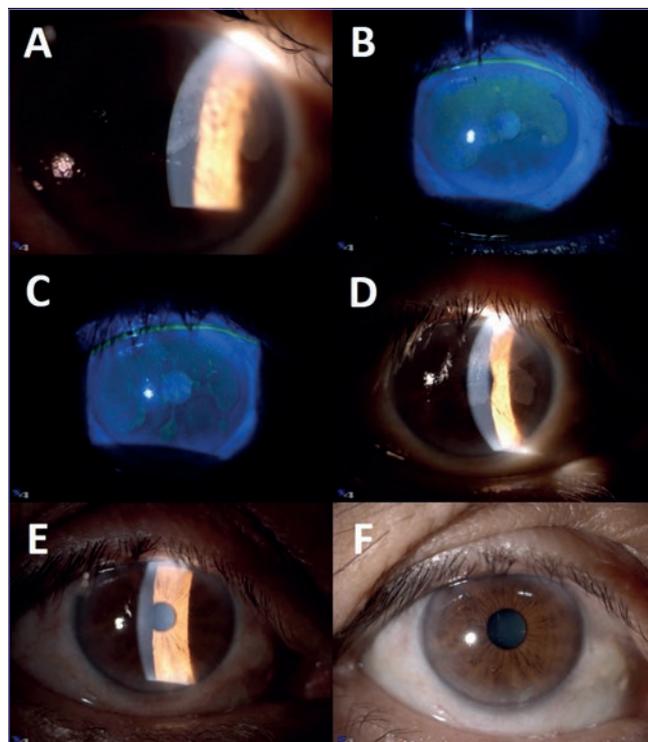
La NICC es una enfermedad rara, y la presentación difusa es aún más infrecuente. Datos de disminución de la AV con una explicación poco clara probablemente llevarían al clínico a estudiar otras causas antes de pensar en una neoplasia. Es importante recalcar que, aunque el estudio de las enfermedades más frecuentes es imperativo e inevitable, hay que tener siempre en cuenta este tipo de patologías al hacer el diagnóstico diferencial.



**Figura 1.** Histología de raspado epitelial corneal. La flecha señala el tercio basal del epitelio corneal que muestra displasia en sus células, desorganización de la arquitectura normal, pleomorfismo y alteración de la relación núcleo-citoplasma. Las células neoplásicas no invaden el estroma. Se reporta como neoplasia intraepitelial cornealconjuntival de bajo grado.

Recientemente se ha demostrado que el tratamiento tópico en una NICC puede ser tan efectivo como la cirugía, e incluso tener mejores resultados a largo plazo si a la cirugía no se le combina un neoadyuvante. En el año 2014, Nanji, et al.<sup>6</sup> no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a recurrencias y complicaciones entre la terapia con cirugía o con interferón alfa 2B (IFN $\alpha$ -2B) para el manejo del carcinoma escamoso corneal en un estudio de casos y controles. En este estudio, la recurrencia en los pacientes con cirugía fue del 5% y en el grupo tratado con medicamento fue del 3%. Al no haber diferencias importantes, puede ser preferible una intervención no invasiva.

Es un gran paso poder evitar tratamientos invasivos en los pacientes y exponerlos a menor riesgo mientras al mismo tiempo se evita el avance de una enfermedad que, sin control, podría llegar a causar ceguera o incluso la muerte, y hacerlo de una manera simple y tolerable para el paciente. Se podría considerar que el próximo paso es hallar el medicamento tópico más efectivo y con mejor riesgo/bene-



**Figura 2.** Evolución de una neoplasia intraepitelial corneal en un paciente que presenta disminución de la agudeza visual en el ojo derecho. **A:** Lesión en la córnea derecha en el momento de la primera consulta. Se observa una lesión en escarcha punteada. **B:** Lesión en la córnea derecha en el momento de la primera consulta (tinción con fluoresceína). **C:** Lesión teñida con fluoresceína 2 semanas después de la primera consulta; existe avance de la lesión al polo inferior de la córnea. **D:** Lesión de la córnea derecha posterior al tratamiento con una primera tanda de mitomicina C. **E:** Córnea derecha tras finalizar la segunda tanda; la lesión ya no es visible. **F:** Córnea derecha un año después del tratamiento con mitomicina C; no muestra lesión.

ficio. Se ha sugerido que la mitomicina C y el IFN $\alpha$ -2B son probablemente los medicamentos más efectivos para tratar la NICC, aunque se menciona que la ventaja con la que cuenta el IFN $\alpha$ -2B es la de producir menos efectos adversos en comparación con la mitomicina C. Los riesgos a los que exponemos a nuestros pacientes al utilizar mitomicina C son dolor, irritación, erosión, simblefarón y deficiencia limbal, dependiendo de la dosis utilizada<sup>6</sup>.

En un estudio prospectivo realizado por Ballalai, et al.<sup>7</sup> con 23 pacientes observados durante 24 meses tras el uso de mitomicina C para el tratamiento de la NICC, todos los casos fueron resueltos, solo un paciente presentó recurrencia y el 17.4% tuvo abrasión corneal que se resolvió fácilmente con tratamiento.

En los países en vías de desarrollo, la obtención de IFN $\alpha$ -2B es una opción costosa y no accesible para la mayoría de la población en general. Nuestro caso es testigo de que con una evaluación adecuada y el cuidado necesario, la mitomicina C sigue siendo un tratamiento eficaz, seguro y cómodo para el paciente.

## CONCLUSIÓN

La NICC es una forma de carcinoma *in situ* del espectro de la neoplasia escamosa de la superficie del ojo. Aunque es una enfermedad rara, y aún más infrecuente su presentación difusa, hay que tenerla siempre en cuenta en el diagnóstico diferencial de nuestros pacientes con disminución aguda de la AV. En la actualidad, el diagnóstico y el tratamiento pueden ser mínimamente invasivos. Para el diagnóstico basta un raspado epitelial y una evaluación histopatológica, y el tratamiento consiste en quimioterapéuticos tópicos, siendo necesaria la resección solo en tumores de gran tamaño. Los autores recomiendan el uso de mitomicina C al 0.02% en los países en vías de desarrollo.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Consultora en Investigación Biomédica Analimed su cooperación en la redacción, la organización y la presentación de este trabajo. Se agradece también al Departamento de Patología de la Universidad de Monterrey y al del Hospital Christus Muguerza Sur, especialmente al Dr. Óscar Antonio Ulloa Ortiz.

## CONFLICTO DE INTERESES

Este trabajo fue autofinanciado por el Centro de Oftalmología del Valle. Los autores no tienen ningún interés personal ni comercial en el material mencionado en este artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Iqbal M, Mushtaq I, Jain A, et al. Conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia: presenting as a pterygium. *Clin Cancer Investig J*. 2015;4:246.
2. Kiire C. The aetiology and associations of conjunctival intraepithelial neoplasia. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:109-13.
3. Huerva V, Ascaso FJ. Conjunctival intraepithelial neoplasia - clinical presentation, diagnosis and treatment possibilities. En: Srivastava S, editor. *Intraepithelial neoplasia*. INTECH; 2012. p. 79-102. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/intraepithelial-neoplasia/conjunctival-intraepithelial-neoplasia-clinical-presentation-diagnosis-and-treatment-possibilities>
4. Giacconi J, Karp C. Current treatment options for conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia. *Ocul Surf*. 2003;1:66-73.
5. Poothullil A, Colby K. Topical medical therapies for ocular surface tumors. *Semin Ophthalmol*. 2006;21:161-9.
6. Nanji A, Moon C, Galor A, et al. Surgical versus medical treatment of ocular surface squamous neoplasia. *Ophthalmol*. 2014;121:994-1000.
7. Ballalai P, Erwenne C, Martins M, et al. Long-term results of topical mitomycin C 0.02% for primary and recurrent conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2009;25:296-9.

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



**PERMANYER**  
www.permanyer.com

© 2017 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España  
permanyer@permanyer.com

© 2017 Permanyer México

Temístocles, 315  
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo  
11560 Ciudad de México  
Tel.: (044) 55 2728 5183  
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO  
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Edición impresa en México

ISSN: 2565-005X

Ref.: 3969AX172

#### Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.