

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 16, NÚM. 3, MAYO-JUNIO 2017

ISSN: 1665-9201

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

ARTÍCULOS ORIGINALES

Mesotelioma pleural maligno avanzado, experiencia asistencial en 42 pacientes

Cáncer cervicouterino estadios IB2-IIB en pacientes jóvenes: resultados del tratamiento y una propuesta de manejo

Distribución del cáncer infantil en el Estado de Puebla

Estado nutricional y toxicidad asociada a quimioterapia en pacientes con cáncer cervicouterino

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Angiogénesis y hemostasia en cáncer colorrectal

Evidencia en mundo real: revisión de la experiencia clínica en el tratamiento de segunda línea del cáncer gástrico metastásico con ramucirumab

Relación entre aspirina, irradiación y privación hormonal en el cáncer prostático

Tratamiento multidisciplinario en el cáncer de cabeza y cuello

CASOS CLÍNICOS

Rabdomiosarcoma alveolar de presentación nasal: informe de caso

Metástasis única en el páncreas de melanoma de piel, resultados del tratamiento combinado con resección quirúrgica e inmunoterapia



www.smeo.org.mx

www.gamo-smeo.com



PERMANYER MÉXICO
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

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



ARTÍCULO ORIGINAL

Mesotelioma pleural maligno avanzado, experiencia asistencial en 42 pacientes

Vera Eunice Robles-Pérez^{1,*}, Jeannette Liliana Córdova-López², Ricardo López-Rodríguez³, Francisco Javier Meza-Vargas³, Víctor Hugo Ramos-Cano³ y Eurídice Robles-Pérez³

¹Hospital Regional 1.º de Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado; ²Hospital Pediátrico Azcapotzalco, Secretaría de Salud de la Ciudad de México; ³Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud. Ciudad de México, México

Recibido el 7 de noviembre de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017
Disponibile en Internet el 06 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Mesotelioma maligno;
Factor de riesgo;
Mortalidad

KEY WORDS

Malignant
Mesothelioma;
Risk factors;

Resumen El mesotelioma pleural maligno es una neoplasia rara, de difícil diagnóstico y pobre pronóstico. Para determinar los factores pronósticos de supervivencia en pacientes con esta enfermedad en fases avanzadas (estadio III y IV), se evaluaron los expedientes de 42 pacientes con este diagnóstico y se analizaron estadísticamente los factores conocidos como de mal pronóstico para la supervivencia. La edad > 60 años y los niveles de albúmina sérica < 3.5 g/dl fueron altamente significativos, con $p < 0.001$. La presencia de fiebre, disnea, pérdida de peso > 10% y plaquetas > 400,000 plt/ μ l fueron muy significativos, con $p < 0.01$ y finalmente, la *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Scale of Performance Status (ECOG-PS)* 3 o 4, la presencia de dolor torácico y la tos fueron significativos, con $p < 0.05$. Contrariamente a lo reportado en la literatura, en nuestra población el género masculino, la exposición conocida a asbestos, el tabaquismo, la diabetes, la leucocitosis, la anemia, la deshidrogenasa láctica (LDH) en líquido pleural > 500 UI/l, la presencia de engrosamiento pleural nodular en los estudios de imagen, la presencia de derrame pleural > 60%, la invasión mediastinal, el sitio de la presentación, la estirpe bifásica o sarcomatosa y los modos de tratamiento no mostraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia de los pacientes. La media de supervivencia fue de 8.1 meses con valores desde 30 días a un año y cuatro meses. (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abstract Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare neoplasm, difficult for diagnosis and poor prognosis. To determine the prognostic factors for survival in patients with this disease in advanced stages (Stage III and IV), we evaluated clinical records from 42 patients with MPM, and statistical analysis was done to evaluate poor prognosis survival factors reported by other authors. Age > 60 years, and levels of serum albumin < 3.5 g/dl were highly significant with $p < 0.001$. The presence of fever, dyspnea, weight loss > 10%, platelets > 400,000 platelet/ μ l,

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

Mortality

were very significant at $p < 0.01$, and finally, the Eastern Cooperative Oncology Group Scale of Performance Status 3-4, the presence of chest pain and cough were significant with $p < 0.05$. Different to what was reported, in our patients male gender, known exposure to asbestos, smoking, diabetes, leukocytosis, anemia, lactate dehydrogenase in pleural fluid > 500 IU/L, the presence of nodular pleural thickening in imaging studies, the presence of pleural effusion $> 60\%$, mediastinal invasion, left/right side, cell type biphasic or sarcomatous and any modality of treatment showed no significant differences in survival outcome. The median survival was 8.1 months with values from 30 days to 1 year 4 months.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El mesotelioma pleural maligno puede definirse como una neoplasia derivada de las células mesoteliales, específicamente de la superficie mesodérmica de la cavidad celómica embrionaria que, posteriormente, dará lugar a la pleura, al pericardio, al peritoneo y a la túnica *vaginalis* del testículo¹. Existe un consenso general, basado en numerosos estudios, que considera a este tumor como originado por la reacción inflamatoria a un cuerpo extraño que se produce por el depósito de fibras de asbesto o amianto², un grupo de minerales fibrosos metamórficos de cadena doble que muestran gran flexibilidad y resistencia a la temperatura por lo que han sido usados en una gran cantidad de productos³⁻⁷.

La Organización Mundial de la Salud ha declarado a todos los tipos de asbesto como cancerígenos. La Unión Europea ha prohibido desde el 2005 el uso de todos los tipos de asbesto y a esta iniciativa se han sumado varios países, hasta un total de poco más de medio centenar^{3,5,8-10}.

El asbesto, conocido desde 1960 como agente causante del mesotelioma pleural (de acuerdo con la Agencia de Protección Ambiental de EE.UU.) comprende seis tipos de minerales, todos cancerígenos. Se sabe que la exposición al asbesto conlleva severas implicaciones para la salud. Desde el 2005, el Convenio de Rotterdam incluye todos los tipos de asbesto del grupo de los anfíboles en su anexo III, sin embargo, la inclusión del crisotilo ha sido más controvertida y aún no se ha llevado a cabo⁵⁻⁷.

En México, donde 21 viviendas de cada 100 tienen techo de lámina metálica, cartón o asbesto, y una de cada 100 tiene paredes de lámina de cartón, asbesto, carrizo, bambú o palma, aún no existen leyes que prohíban el uso de asbesto, en especial del crisotilo. En este país se presentan confirmados 500 casos de mesotelioma pleural maligno al año desde el 2010, aunque esta cifra puede estar subestimada de forma importante, ya que en la mayoría de los casos se confunde con cáncer pulmonar¹¹⁻¹³.

El potencial cancerígeno del asbesto se relaciona con su tamaño, tipo y, probablemente, con la cantidad de fibras depositadas: aquellas menores de $5 \mu\text{m}$ pueden ser eliminadas por los macrófagos alveolares o transportadas por el epitelio mucociliar a la tráquea; mientras que las fibras más largas, que no pueden ser eliminadas, se acumulan y provocan fibrosis, placas pleurales, derrame pleural o mesotelioma¹⁴; con respecto al tipo de asbesto, los anfíboles parecen ser mucho más agresivos que el crisotilo y, finalmente, el riesgo de presentar mesotelioma pleural maligno parece mucho mayor en las personas expuestas laboralmente a este mineral que en las personas que han sufrido exposición incidental. El tiempo que transcurre desde la exposición hasta la presentación clínica del mesotelioma pleural maligno es largo y suele haber una latencia de hasta 30 años^{3-8,14,15}.

Otra causa demostrada de mesotelioma pleural maligno es la erionita, término que se corresponde con tres minerales del grupo de las zeolitas tabulares: erionita cálcica, erionita potásica y erionita sódica⁸. La tasa inusualmente alta de casos de mesotelioma pleural maligno en Tuzköy, un municipio de la provincia de Nevşehir, en Turquía, se asocia a estas zeolitas¹⁶. En el caso de México, en la población de Tierra Blanca de Abajo, San Miguel de Allende, Guanajuato, estudios realizados en el Centro de Geociencias de la Universidad Nacional Autónoma de México también han demostrado la asociación de la erionita y el mesotelioma pleural maligno¹⁷.

Otros factores etiológicos pueden ser: la contaminación ambiental libre de asbesto, la presencia de oncogenes virales (poliomavirus ADN vacuolado del simio No. 40) y anomalías cromosómicas o radiaciones ionizantes^{2,14}. Esta neoplasia es más frecuente en hombres en relación 3.6 a 115 y afecta a personas entre la 5.^a y la 6.^a década de la vida².

El cuadro clínico característico comprende cuatro manifestaciones principales: dolor torácico, disnea, tos y pérdida de peso^{2,14}. El dolor característico se presenta en el tórax, pero también puede presentarse en el abdomen superior, región escapular y hombro debido a implantes en la pleura diafragmática; la intensidad del dolor es directamente proporcional a la extensión e infiltración tumoral a la pared torácica, es sordo, difuso y se presenta en el 80% de los casos¹⁴. La disnea se presenta en el 60% de los pacientes y generalmente es secundaria a derrame pleural y/o atrapamiento pulmonar, lo que ocasiona disminución del parénquima pulmonar funcional y, por consiguiente, disminución de la superficie efectiva para intercambio gaseoso por invasión tumoral⁴. La pérdida de peso es sostenida y sin pérdida del apetito, con disminución de hasta el 24% del peso corporal en un mes; este dato se halla presente en dos terceras partes de los pacientes¹⁴. La tos característica es no productiva y en decúbito, está presente en el 27 al 29% de los pacientes^{14,18}. Estos síntomas y el antecedente de exposición de riesgo hacen sospechar el diagnóstico, si bien la confirmación debe ser histopatológica. Algunos estudios de imagen son imprescindibles para la estadificación y enfoque diagnóstico y terapéutico:

En la telerradiografía de tórax se puede observar la presencia de derrame pleural, desplazamiento ipsilateral del mediastino o reacción perióstica costal, sin embargo, el dato más específico, y por lo tanto altamente sospechoso, lo constituye el engrosamiento pleural difuso con imágenes nodulares¹⁴. La tomografía axial computarizada contrastada con cortes de espesor fino es el estándar de oro por imagen para estadificación del mesotelioma pleural maligno. Con esta se determinan alteraciones pleurales, extensión tumoral e invasión del mediastino. Los hallazgos incluyen: derrame pleural, disminución del volumen pulmonar, invasión de la pared torácica, afectación costal, obliteración de planos

grasos, engrosamiento pericárdico nodular y extensión directa a partes blandas. Es importante mencionar que el parénquima pulmonar habitualmente no muestra masas. Con una sensibilidad del 90%, tiene como desventaja ser poco sensible para valorar la afectación ganglionar en el mediastino^{14,16,18}. La imagen por resonancia magnética nuclear es ligeramente superior a la tomografía para valorar la morfología y extensión del mesotelioma pleural maligno a la pared torácica, la extensión transdiafragmática y el estudio contrastado con gadolinio evalúa la perfusión, vascularización y angiopermeabilidad del tumor; es importante destacar que este estudio no detecta de forma confiable la presencia de metástasis a distancia^{14,16}. La tomografía por emisión de positrones puede usarse en la estadificación preoperatoria, sin embargo, su papel principal se encuentra en la valoración de la respuesta al tratamiento, la aparición de recidivas y la detección de metástasis a distancia; no obstante, su sensibilidad y especificidad son bajas (E:92%, S:75%) utilizando como punto de corte el SUV (*Standard Uptake Value*) > 2.0 para detectar enfermedad N2 y pueden observarse falsos positivos en la pleuritis tuberculosa, el empiema o en pacientes con historia de pleurodesis previa^{18,19}.

La citología de líquido pleural no suele ser suficiente para el diagnóstico porque, por un lado, no siempre se obtiene celularidad, y por otro, cuando se consigue, las células pueden confundirse con las procedentes de otros tumores malignos como el adenocarcinoma o el sarcoma. Como inconveniente, este método plantea problemas de diferenciación diagnóstica entre hiperplasia mesotelial benigna y maligna, y no puede demostrar el carácter invasivo del tumor que se considera esencial para el diagnóstico definitivo^{2,14}. El análisis del líquido pleural puede ser de mucha ayuda cuando se encuentran niveles de ácido hialurónico por encima de 100 µg/ml, lo que es altamente sospechoso de mesotelioma pleural maligno¹⁴.

El diagnóstico definitivo de mesotelioma debe ser realizado por el estudio histopatológico de tejido tumoral obtenido por biopsia; esta se puede obtener mediante punción o cirugía.

La biopsia por punción con aguja «a ciegas», esto es, sin el uso de técnicas de imagen en tiempo real, proporciona resultados poco satisfactorios, ya que combina lo pequeño de la muestra obtenida por este sistema con la falta de control en cuanto a la localización exacta del lugar de extracción, por lo que prácticamente no se utiliza; en su lugar, la punción guiada por tomografía actualmente se realiza con un índice de efectividad diagnóstica del 75% cuando la muestra es mayor de 10 mm^{2,14}. Por otro lado, la aproximación diagnóstica mediante biopsia obtenida por cirugía puede ser llevada a cabo mediante tres métodos principales: toracoscopia médica, cirugía toracoscópica asistida por vídeo y toracotomía¹⁴. Si bien la toracoscopia médica se puede realizar con analgesia y sedación en la sala de broncoscopia, su efectividad diagnóstica en el mesotelioma con componente sarcomatoso es subóptima, por lo que en estos casos es mejor la obtención de muestras por cualquiera de los otros dos métodos quirúrgicos mencionados, siendo la cirugía toracoscópica asistida por vídeo la técnica de elección. En ella se aúnan el hecho de ser un procedimiento de mínima invasión y la capacidad de estadificar mejor el tumor, principalmente en el área mediastínica, e incluso la posibilidad de realizar procedimientos de pleurectomía y decorticación. Sin

embargo, no siempre se encuentra disponible en todos los centros^{20,21}.

El diagnóstico histopatológico de mesotelioma pleural maligno suele ser difícil e incluso imposible al examen por microscopia óptica, como sucede con la variedad desmoplásica del mesotelioma sarcomatoso, indistinguible del tejido pleural reactivo benigno. En todos los casos se requiere de técnicas especiales de tinción por inmunohistoquímica para su diferenciación de neoplasias muy similares a la microscopia²²⁻²⁶. La diferenciación entre el mesotelioma pleural maligno de estirpe epiteloide y el adenocarcinoma (pulmonar) alude a la presencia de marcadores epiteliales para el primero, en especial la calretinina, y la ausencia de marcadores propios de los adenocarcinomas. Un mesotelioma nunca será positivo para el CD¹⁵, para el factor de transcripción tiroidea tipo 1 ni para el marcador de receptor de estrógenos; los dos primeros expresados en el adenocarcinoma pulmonar y el tercero en el adenocarcinoma mamario²²⁻²⁶. En relación al mesotelioma pleural maligno sarcomatoide y los carcinomas escamosos o de células transicionales, la inmunohistoquímica se basa en la falta de expresión de marcadores para carcinoma, en especial de p63; aunado a la positividad para el antígeno del tumor de Wilms; es importante considerar que el marcador citoqueratina 5/6, útil para diferenciar al mesotelioma del adenocarcinoma, no sirve para la diferenciación con el carcinoma escamoso ni de células transicionales, ya que también lo expresan²⁷⁻²⁹. El tejido mesotelial reactivo es casi indistinguible del mesotelioma pleural maligno, por lo que también son necesarias las técnicas de inmunohistoquímica. Los marcadores para desmina se emplean para diferenciarlos, ya que marcan positivo en la reactividad mesotelial. Por otro lado, la proteína de unión al ARN del factor de crecimiento análogo a la insulina II está presente en el mesotelioma pleural maligno y no marca para el tejido mesotelial reactivo^{30,31} (Tabla 1).

Los sistemas de estadificación propuestos en las décadas anteriores tienden a clasificar más en detalle los tumores en estado avanzado y se basan frecuentemente en las experiencias personales de los investigadores. El método más antiguo de estadificación del mesotelioma pleural maligno fue propuesto por Erick Butts en 1976 con la escala que lleva su nombre¹⁸. Posteriormente, en el Brigham and Women's Hospital en la Universidad de Harvard, David Sugarbaker realizó una nueva escala utilizando enfoques clínicos y radiológicos. Más tarde, en 1995 el International Mesothelioma Interest Group (IMIG) introdujo un sistema de estadificación que fue aceptado en 2002 por la Union Internationale Contre le Cancer (UICC)^{2,18} y el American Joint Committee on Cancer (AJCC). El nuevo sistema de estadificación tiene en consideración los factores T (tumor), N (ganglio linfático) y M (metástasis). Este es un sistema de clasificación complejo diseñado originalmente para pacientes valorados en cirugía. A causa de la presentación difusa del tumor, aun con las técnicas de imagen disponible hoy día existen frecuentemente dificultades para clasificar los factores T y N^{19,32}.

El tratamiento es controvertido, con supervivencia de alrededor de 16 a 24 meses como promedio. Durante los primeros años de este siglo, cada uno de los centros especializados ofrecían opciones diversas y algoritmos distintos con opciones que abarcan la quimioterapia, la radioterapia, la inmunoterapia o combinaciones de la misma en el abordaje médico, y la pleurectomía/decorticación y la neumo-

Tabla 1. Inmunohistoquímica diferencial del mesotelioma					
Mesotelioma epiteloide vs. adenocarcinoma					
Anticuerpo	Diana	Mesotelioma epiteloide		Adenocarcinoma	
		Tinción	Positividad (%)	Tinción	Positividad (%)
Mesotelioma					
Calretinina	Núcleo	+	80-100	-	≈ 5
	Citoplasma	+	80-100	-	5-10
Citoqueratina 5/6	Citoplasma	+	60-100	-	2-10
Antígeno tumoral de Wilms 1	Núcleo	+	43-93	-	0
Antígeno epitelial de membrana	Membrana	+	60-100	-	≈ 5
	Citoplasma	-	10-15	+	70-100
Podoplanina	Membrana	+	80-100	-	7
Adenocarcinoma pulmonar					
Antígeno carcinoembrionario monoclonal	Citoplasma	-	≈ 0	+	50-90
CD 15	Membrana	-	0	+	50-70
Ber-EP4	Membrana	-	20	+	95-100
Factor 1 de transcripción tiroidea	Citoplasma	-	0	+	70-85
Grupo sanguíneo 8 de Lewis*	Focal	-	7	+	90-100
B72.3	Citoplasma	-	< 1	+	70-85
Carcinoma mamario					
ER	Núcleo	-	0	+	≈ 70
Mesotelioma sarcomatoide vs. carcinoma escamoso y de células transicionales					
Anticuerpo	Diana	Mesotelioma sarcomatoide		Carcinoma escamoso y de células transicionales	
		Tinción	Positividad (%)	Tinción	Positividad (%)
Mesotelioma					
Calretinina	Núcleo	+	80-100	-	≈ 5
	Citoplasma	+	80-100	-	5-40
Citoqueratina 5/6	Citoplasma	+	60-100	+	100
Antígeno tumoral de Wilms 1	Núcleo	+	43-93	-	0
Carcinoma de células escamosas					
P63	Núcleo	-	0	+	≈ 100
Ber-EP4	Citoplasma	-	20	+	80-100
MOC 31	Membrana	-	2-10	+	97-100
Mesotelioma vs. proliferación mesotelial reactiva					
Anticuerpo		Proliferación mesotelial		Mesotelioma	
		Tinción	Positividad (%)	Tinción	Positividad (%)
Desmina		+	85	-	10
Antígeno epitelial de membrana		-	20	+ (Épit)	80 (Épit)
p53		-	0	+, - (Sarc)	45 (Sarc)
Transportador de glucosa 1		-	3	+	67
Proteína de unión al ARN del factor de crecimiento análogo a la insulina II		-	0	+	73

t EG. Revisión Mesotelioma Pleural Maligno. Pneu.

nectomía extrapleural como alternativas quirúrgicas; pero aún sin un estándar de tratamiento internacional. En el año 2009, la European Respiratory Society (ERS) y en el 2010 la European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) determinaron

que la cirugía radical solo se puede realizar como parte de ensayos clínicos, reservando el uso de la decorticación y la pleurectomía a la paliación del derrame; mientras que la quimioterapia y la radioterapia deben ajustarse a las caracte-

terísticas de cada paciente. En el 2013, la European Society for Medical Oncology y en 2015 la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), partiendo de los resultados de los escasos ensayos clínicos, sugirieron que los estadios I a III de mesotelioma pleural maligno epitelial con N1 y sin contraindicación para cirugía pueden (con o sin quimioterapia preoperatoria) someterse a neumonectomía extrapleural, disección ganglionar de al menos tres estaciones y resección ipsilateral de diafragma y pericardio. Los pacientes con N0 podrían someterse a pleurectomía y decorticación. Para las etapas III con N2 o histológicamente mixtas, solo deben realizarse procedimientos oncológicos quirúrgicos en el contexto de ensayos clínicos o en centros con experiencia en este tumor. Finalmente, si no es posible resecar completamente el tumor, el proceso quirúrgico debe abortarse y la paliación consistirá en citorreducción segura y, en su caso, pleurodesis^{20,21}. Los pacientes con etapas clínicas IV, de tipo histológico sarcomatoso, tanto clínicamente inoperable como durante el posoperatorio, pueden beneficiarse de la quimioterapia, dejando la radioterapia solo como tratamiento adyuvante en el posoperatorio de una cirugía de resección exitosa^{20,21}. Las medidas de soporte y paliación como única intervención médica generalmente se recomiendan en la etapa IV, cuando las condiciones del paciente son precarias o bien cuando no hay aceptación voluntaria de tratamiento alguno^{20,21}.

En este trabajo presentamos la experiencia de siete años en el manejo del mesotelioma pleural maligno; analizamos los factores reportados como de mal pronóstico para la supervivencia de los pacientes en cualquier etapa y los contrastamos con lo observado en nuestro grupo de pacientes en etapas avanzadas. Partimos de la hipótesis de que la supervivencia en los pacientes con mesotelioma pleural maligno en etapas III y IV será afectada por los mismos factores de riesgo que los reportados a nivel mundial.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo transversal de los pacientes con diagnóstico de mesotelioma pleural maligno en el periodo de tiempo comprendido desde abril del 2008 hasta diciembre del 2015 en el Hospital Juárez de México. Se evaluaron aquellas variables que, de acuerdo a la literatura, fueron consideradas como factores pronósticos en un estudio longitudinal retrospectivo.

Población

Se encontraron un total de 76 expedientes con el diagnóstico de registro de mesotelioma pleural maligno: 49 (64.5%) correspondieron a hombres y 27 a mujeres (35.5%). De los 76, siete tuvieron errores en el registro del diagnóstico y 13 no tenían el informe histopatológico ni estadificación y no hubo posibilidad de obtenerlos, quedando 56 expedientes con el diagnóstico certero de mesotelioma pleural maligno. De estos, ocho tenían el expediente incompleto y seis más no tenían seguimiento o no fueron considerados como adecuados al estudio; por lo que quedaron 42 expedientes que cumplían los criterios de inclusión, de los cuales 29 (69.1%) correspondían hombres y los 13 restantes (30.9%) a mujeres. Se revisa-

ron los expedientes y la información se recabó en hojas de recolección de datos. Este material fue analizado por medio del programa informático *Statistical Package for the Social Sciences* 24.0. Las variables fueron agrupadas en aspectos demográficos, antecedentes, presentación clínica, estudios de laboratorio, de imagen, diagnóstico y tratamiento; sumando un total de 27. El análisis de supervivencia utilizó el método de Kaplan-Meier y el análisis univariante para cada uno de estos aspectos determinó su significación estadística, considerando como tal un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Supervivencia

La vida media de nuestra población fue de 8.1 meses, con un mínimo de 30 días y un máximo de un año y cuatro meses; el test de Shapiro-Wilk con una $W > p$ ($0.96 > 0.16$) demostró que los datos seguían una distribución normal.

Variables demográficas

Treinta y siete pacientes provenían de la Corona Regional del centro de México (Ciudad de México, Estado de México, Hidalgo, Morelos, Puebla y Tlaxcala), dos de Chiapas y Veracruz y tres de Querétaro; ninguno de nuestros casos provino de Guanajuato. La media de edad de nuestros pacientes fue de 62.4 años, con un valor mínimo de 38 y máximo de 85 años; la distribución de los datos se corroboró como normalizada con un valor W de 0.98 y p de 0.64 en el test de Shapiro-Wilk. Como factor pronóstico en la supervivencia se tomó un punto de corte de 60 años; con una distribución del 59.52% por arriba y el restante, 40.48%, por debajo de dicho valor. Los pacientes mayores de 59 años tuvieron una vida media de 6 meses frente a 11.4 meses en los menores de 60. El porcentaje de pacientes vivos a un año del grupo de mayor edad fue del 0%.

La edad fue el factor más significativo como factor pronóstico en nuestro grupo ($p < 0.0001$). Con una incidencia de 2.23:1 a favor del sexo masculino, el género no mostró diferencias en cuanto a la media de supervivencia, con 8.2 meses para cada sexo; si bien al año, el 21.4% de los hombres permanecían vivos en contraste con el 8.3% de las mujeres, estadísticamente no hubo diferencias significativas en cuanto al pronóstico de los pacientes.

Antecedentes

Solo 12 pacientes (28.57%) reconocieron tener antecedentes de exposición al asbesto y la supervivencia de este grupo de pacientes tampoco fue muy distinta de aquellos que no reconocieron la exposición al amianto (7.8 vs. 8.5); en nuestro grupo no fue un factor significativo que afectara la supervivencia. Antecedentes de consumo de tabaco: se presentaron en 17 pacientes (40.5%), con una media de 13.3 paquetes/año (mín.: 3, máx.: 23). Con punto de corte para los 42 pacientes de > 10 paquetes/año, se analizó el tabaquismo como factor de mal pronóstico, hallándose una diferencia de poco más de un mes en la supervivencia a favor de

los pacientes sin antecedentes de tabaquismo o con menos de 10 paquetes/año; este factor no fue significativamente diferente en la supervivencia de los pacientes de nuestra población. La incidencia de diabetes *mellitus* en nuestra población fue del 28.6%, sin embargo, no hubo diferencia significativa en la supervivencia de los pacientes con o sin esta enfermedad.

Presentación clínica

El grado de estado funcional desarrollado por el ECOG al momento del diagnóstico fue diferente para cada uno de los grados funcionales, siendo el que más tiempo de supervivencia presentó el grado 1, con 11.3 meses (mín.: 3.5, máx.: 16), y el que menos lo hizo fue el grado 3, con 5.9 meses (mín.: 1, máx.: 13). En su conjunto, aquellos pacientes que no fueron capaces de ser responsables de todos sus cuidados (grados 3 y 4) tuvieron un pronóstico significativamente más precario que aquellos que al menos podían hacerlo (grados 0 a 2), con supervivencia de 6.5 y 10.2 meses respectivamente. Definido como dolor torácico presente para efectos del estudio, consideramos a los pacientes en quienes este síntoma se presentaba localizado al hemitórax al menos durante tres o más horas de forma diaria y abarcaba desde el dolor sordo hasta el incapacitante; en casos más graves, el dolor era incapacitante y presente de forma constante, tan solo aliviado de forma parcial por analgésicos potentes. Los pacientes con dolor torácico representaron el 78.6% de nuestra población y tuvieron una supervivencia de 7.3 meses vs 11.3 de aquellos pacientes que no presentaban dolor. El dolor se mostró como un síntoma que afectaba significativamente el pronóstico.

La presencia de episodios de al menos una hora al día de temperatura corporal mayor de 38.4 °C se documentó en ocho pacientes (22.2%), se logró descartar razonablemente otras causas de este signo y en seis pacientes (75% del grupo con fiebre) se observó un patrón casi exclusivamente nocturno; en los ocho pacientes, la temperatura superior a 38.4 °C se acompañó de escalofríos y sudoración. Veintiocho pacientes no presentaron fiebre y en seis no fue documentada ni la presencia ni la falta de este signo de forma objetiva. La ausencia de este signo prácticamente duplicó la supervivencia (8.5 vs. 4.3 meses) y fue un factor pronóstico significativo.

Más del 90% de los pacientes presentaron disnea y su ausencia, como en el caso de la fiebre, duplicó la supervivencia, con una media de 7.5 meses para el grupo libre del síntoma y 14.8 para el que sí lo presentó.

La tos seca, persistente y que frecuentemente ameritó tratamiento con antitusígenos desde el momento del diagnóstico también fue un factor significativo de mal pronóstico; este factor estuvo presente en el 83.3% de los pacientes.

La pérdida de peso se presentó en 40 pacientes (95%), el promedio fue del 13.9% de pérdida de peso en el mes anterior al diagnóstico; en conjunto, 35 pacientes presentaron una pérdida de peso mayor o igual al 10%, con una media de 15.0% de pérdida de peso frente al 4.2% de peso perdido en los otros siete pacientes. Con una diferencia de casi cinco meses en la supervivencia, la pérdida de peso fue un factor considerado como significativamente de mal pronóstico.

Estudios de laboratorio

El número de leucocitos al momento del diagnóstico o, en el caso de algún proceso infeccioso demostrado, en el momento en el que el proceso infeccioso remitió, fue de 10.65 x 10³ leu/μl en promedio; de ellos, 14 pacientes (33.3%) mostraron leucocitosis con un promedio de 16.48 x 10³ leu/μl (mín.: 10.4 x 10³ leu/μl, máx.: 21.4 x 10³ leu/μl) y esto fue un factor significativo de peor pronóstico para la supervivencia.

La media del recuento de plaquetas fue de 308 x 10³ plt/μl; cinco pacientes (11.9%) mostraron trombocitopenia (media: 110 x 10³ plt/μl), 25 pacientes (59.5%), un recuento normal de plaquetas (media: 259 x 10³ plt/μl) y, finalmente, 12 pacientes (28.6) cursaron con trombocitosis (media: 493 x 10³ plt/μl, mín.: 441 x 10³ plt/μl, máx.: 535 x 10³ plt/μl), siendo este último grupo el que mostró una diferencia significativa en cuanto a la supervivencia (5 vs. 9,4 meses) entre los grupos con trombocitopenia o recuentos normales; por lo que en nuestra población, la trombocitosis se presentó como un factor de mal pronóstico para la supervivencia. En ningún caso se logró identificar la causa de estas alteraciones plaquetarias.

El promedio de hemoglobina en nuestra población al momento del diagnóstico fue de 11.3 g/dl (mín.: 8.8 g/dl, máx.: 13.7 g/dl); 34 pacientes con una cifra menor de 13.0 g/dl (media: 10.9 g/dl), mientras que ocho pacientes tenían cifras de hemoglobina normales, con una media de 13.25 g/dl. No hubo diferencias significativas entre estos dos grupos en cuanto a supervivencia, por lo que en nuestra población el nivel de hemoglobina no afectó al pronóstico.

Los valores de LDH en líquido pleural en nuestra población variaron entre 265 UI/l y 1,954 UI/l, con una media de 1,009 UI/l. Asignado como punto de corte > 500 UI/l, el valor promedio de los pacientes con los niveles bajos fue de 312.5 UI/l, mientras que el grupo de valores altos tuvo una media de 1,407 UI/l. Con diferencias de alrededor de 2.5 meses en la supervivencia, no resultaron significativas en cuanto a su valor pronóstico.

Los niveles normales de albúmina se asociaron de forma significativa con niveles de supervivencia de más del doble que aquellos pacientes con hipoalbuminemia (9.8 vs. 4.5 meses). El promedio de albúmina sérica en nuestra población fue de 3.7 g/dl (mín.: 1.7 g/dl, máx.: 5.7 g/dl), con un promedio de 2.6 g/dl para el grupo con albúmina baja y 4.2 g/dl para aquel con albúmina adecuada.

Estudios de imagen

Salvo tres pacientes, el engrosamiento pleural con patrón nodular fue una constante que pudo apreciarse en la tomografía de tórax y en una gran mayoría desde la placa simple, sin poder establecerse una relación entre su presencia y el pronóstico. El derrame pleural se presentó en 37 pacientes (88%), sin embargo, fue masivo (> 60% de, al menos, un hemitórax) en 13 pacientes (30.9%); en 20 pacientes (47.6%) fue necesaria la pleurodesis, que se realizó con yodopovidona en la cama del paciente o en el transoperatorio de una biopsia. Los resultados en la supervivencia fueron idénticos para el grupo con derrame pleural masivo y aquellos que no lo presentaron, con 8.2 meses. La invasión mediastinal

se estableció en 39 pacientes (92.8%), sin que fuera posible determinar una diferencia en cuanto al pronóstico. Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a la afectación o al lado del mesotelioma pleural maligno, aunque sí existió una clara tendencia a desarrollarlo más del lado derecho, correspondiendo al 65.8% de los pacientes con mesotelioma pleural maligno unilateral.

Diagnóstico

En el 100% de los casos se realizó estudio radiológico simple y tomográfico de tórax.

El diagnóstico se confirmó histológicamente mediante biopsia a cielo abierto en 18 pacientes (42.9%) o guiada por tomografía en los restantes 24 pacientes (57.1%): Cabe mencionar que en cuatro casos (9.5%) la biopsia a cielo abierto se realizó posteriormente a un informe de material insuficiente para diagnóstico mediante biopsia guiada por tomografía; siendo los principales indicadores

para decidir estos procedimientos el espesor de la pleura, el sitio de localización y el estado general del paciente. En nuestro universo de pacientes, ninguno presentó etapas clínicas I o II, por lo que se estudió el impacto pronóstico en los pacientes en las dos etapas más avanzadas del mesotelioma pleural maligno; siete pacientes (16.7%) en etapa clínica III con una supervivencia media de 8.1 meses no mostraron diferencias significativas con los 35 pacientes (83.3%) en etapa clínica IV y una supervivencia de 8.2 meses.

En cuanto a la estirpe histológica, el mesotelioma pleural maligno epitelioide fue el más común, con 23 pacientes (54.8%); seguido por el sarcomatoide en 10 pacientes (23.8%) y el mixto en nueve (21.4%). Ni el tipo epitelial ni el tipo sarcomatoso mostraron diferencias en la supervivencia de nuestra población, con una media de 8 y 7 meses de supervivencia para las estirpes epitelial y sarcomatosa respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2. Estirpe y estadificación para tratamiento en los pacientes del estudio

Estadificación					Puntuación en la escala ECOG-PS		Histología		
T	N	M	Etapas	Pacientes (%)	0-2	3-4	Epitelioide	Sarcomatoso	Mixto
							No (% de la etapa)	No (% de la etapa)	No (% de la etapa)
3	2	0	III	7 (16.7%)	4 (57.1%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)
2	0	1	IV	1 (2.4%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
				2 (4.8%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)
				2 (4.8%)	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
3	2	1	IV	6 (14.3%)	3 (50%)	3 (50%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0 (0%)
				5 (11.9%)	2 (40%)	3 (60%)	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)
				7 (16.7%)	2 (28.6%)	5 (71.4%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	3 (42.9%)
4	2	0	IV	6 (14.3%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)	1 (16.7%)	0 (0%)
				3 (7.1%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
				3 (4.8%)	0 (0%)	2 (100%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
				1 (2.4%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Total estadio					Total ECOG-PS		Total estirpe		
I	II		III	IV	PS 0 a 2	PS 3 a 4	Epitelioide	Sarcomatoso	Mixto
0 (0%)	0 (0%)		7 (16.7%)	35 (83.3%)	19 (45.2%)	23 (54.8%)	23 (54.8%)	10 (23.8%)	9 (21.4%)

Tratamiento antitumoral

El tratamiento antitumoral quirúrgico se contraindicó en todos los pacientes en etapa IV. De los siete en etapa III (todos en T3 N2 M0), el tratamiento quirúrgico también se contraindicó en aquellos con mesotelioma sarcomatoso. De los cuatro pacientes con mesotelioma epiteloide o mixto, la etapa ganglionar N2 presente en todos ellos contraindicó el tratamiento quirúrgico antitumoral con pleurectomía y decorticación, por lo que fue considerada la posibilidad de neumonectomía extrapleural, contraindicándose en los dos pacientes con mesotelioma mixto por los malos resultados espirométricos.

Los dos pacientes con mesotelioma epiteloide etapa T3 N2 M0 fueron llevados a exploración quirúrgica con objeto de realizar neumonectomía extrapleural, evidenciando en la exploración inicial la imposibilidad de resección completa, por lo que se abortó el procedimiento inicial y se realizó pleurodesis y reducción de carga tumoral en la medida en la que esta fue segura.

Como una consecuencia lógica, si se considera la radioterapia antitumoral como tratamiento adyuvante en el posoperatorio de cualquiera de los dos procedimientos específicos para esta entidad, ningún paciente fue candidato a radioterapia antitumoral.

De los 35 pacientes en estadio IV, 20 pasaron a cuidados paliativos por una puntuación en la ECOG-PS de 3 o 4; los quince restantes, con puntuaciones de ECOG-PS de 0 a 2, fueron valorados para observación o para el inicio de quimioterapia, administrándose en ocho casos. En cuanto a los pacientes en etapa III de estirpe sarcomatosa (tres pacientes) o mixta (dos pacientes con contraindicación médica para cirugía), ninguno fue sometido a quimioterapia antitumoral, ya sea porque se mantuvieron en observación (dos pacientes) o porque se les dejó en cuidados paliativos (tres pacientes). Los dos pacientes sometidos a exploración quirúrgica recibieron quimioterapia. El esquema quimioterapéutico administrado en todos los casos se basó en una combinación de pemetrexed y sales platinadas.

Tratamiento de los síntomas y paliativo

En los pacientes que presentaron disnea secundaria a derrame pleural se realizó drenaje y/o pleurodesis con yodopovidona, ya sea en el momento de la toma de biopsia a cielo abierto o posteriormente al diagnóstico mediante la colocación de sonda de drenaje pleural en la cama del paciente. Asimismo, la disnea no asociada a derrame pleural se trató con oxígeno suplementario mediante puntas nasales o mascarilla en sus diferentes variantes. Para el tratamiento de la tos, cuando esta fue disneizante y cianozante, se recurrió al uso de benzonatato; sin embargo, también se utilizó dextrometorfano, codeína y dexametasona. El dolor torácico respondió generalmente a analgésicos combinados pero en etapas más avanzadas se recurrió a parches de liberación de fentanilo o bien, cuando se asoció con la disnea, a morfina. Los suplementos alimenticios no lograron frenar la pérdida de peso, sin embargo, sí hicieron que esta fuera menos pronunciada. Las náuseas secundarias al proceso neoplásico o a la quimioterapia fueron tratadas con metoclopramida y ondansetrón. Ningún paciente recibió radioterapia paliativa. Los pacientes

que, por derrame pleural, requirieron pleurodesis (30.9%), si bien no tuvieron un incremento significativo en la supervivencia, sí refirieron mejoría clínica y de su calidad de vida.

Factores pronósticos del tratamiento

Es de especial importancia señalar que ningún tipo de tratamiento fue superior a otro en cuanto a la supervivencia de los pacientes. La quimioterapia inicial no aunada a cirugía tuvo una supervivencia de 7.5 meses, el tratamiento paliativo, de 8.8 meses y la observación, de 7.4 meses.

Mortalidad

La supervivencia de nuestros pacientes fue de 8.1 meses, con un rango de entre 1 y 16 meses. Los factores que afectaron la supervivencia en nuestra población, por orden de importancia fueron: la edad y la albúmina sérica ($p < 0.001$) (Figuras 1 y 2); los niveles de plaquetas, la presencia de fiebre, la pérdida de peso y la disnea ($p < 0.01$); y el recuento de leucocitos, la puntuación en la ECOG-PS, el dolor torácico y la tos ($p < 0.05$) (Tabla 3).

Los factores que no tuvieron peso en cuanto al pronóstico de nuestra población fueron: el género, la exposición a asbestos, el tabaquismo, la diabetes, las concentraciones de hemoglobina, la LDH en líquido pleural, la presencia de nódulos pleurales o invasión mediastinal, la bilateralidad o

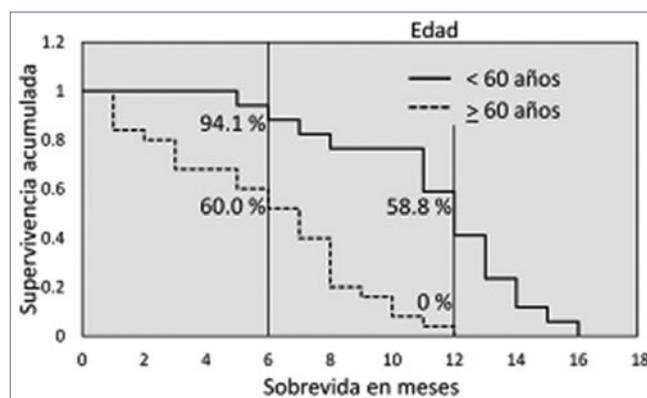


Figura 1. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para la edad ($p < 0.001$).

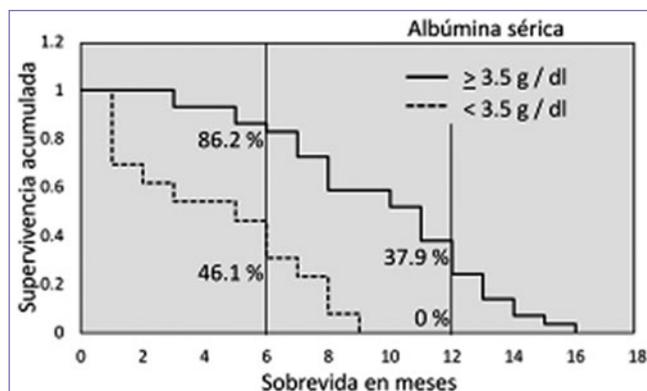


Figura 2. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para los niveles de albúmina sérica ($p < 0.001$).

el lado, la etapa, la estirpe y las diferentes modalidades de tratamiento.

DISCUSIÓN

Presentamos nuestra experiencia en el tratamiento del mesotelioma pleural maligno con una serie de tamaño similar a la de otros autores; sin embargo, nuestra población se caracterizó por agrupar pacientes en etapas III y IV predominantemente de raza indoamericana.

La distribución de nuestro grupo en cuanto al género y la edad promedio fueron similares a lo reportado en la lite-

ratura. Si bien la edad superior a 60 años fue un factor de riesgo de mal pronóstico significativo, en nuestro estudio, el género masculino no lo fue.

Otro aspecto que llama la atención de nuestro estudio fue la pequeña cantidad de pacientes que reportaron haber trabajado con asbesto o haber estado expuestos a él, lo que difiere de toda la literatura existente. Las causas pueden ser multifactoriales, pero el tiempo de latencia tan elevado, la falta de conocimiento de las sustancias que se manejan en el trabajo y el marcado uso de amianto en estructuras tan difundidas como láminas de asbesto en los techos de las viviendas podrían contribuir a explicar esta aparente falta de exposición.

Tabla 3. Análisis estadístico de las variables estudiadas

	n (%)	x (mín.-máx)	DE	Vivos 6 m	Vivos 12 m	p
Edad	42	62.4 (38-85)	1.4			
≥ 60 años	25 (59.52%)	6 (1-12)	3.4	52%	0%	0.0001
< 60 años	17 (40.48%)	11.4 (5-16)	3.1	88.2%	41.2%	
Género						
Masculino	29 (69.05%)	8.2 (1-16)	4.5	64.3%	21.4%	0.6291
Femenino	13 (30.95%)	8.2 (1-13)	3.5	83.3%	8.3%	
Exposición a asbestos						
Presente	12 (28.57%)	7.8 (1-16)	5.4	58.3%	33.3%	0.453
Ausente	30 (71.43%)	8.3 (1-14)	3.7	70%	10%	
Tabaquismo						
≥ 10 paquetes/año	12 (28.57%)	7.3 (1-15)	4.9	63.6%	27.3%	0.9361
< 10 paquetes/año	30 (71.43%)	8.5 (1-16)	3.9	69%	10.3%	
Diabetes						
Presente	12 (28.57%)	7.4 (1-15)	4.6	58.3%	25%	0.7959
Ausente	30 (71.43%)	8.5 (1-16)	4.1	70%	13.3%	
ECOG-PS						
3-4	23 (54.76%)	6.5 (1-13)	4.2	47.8%	8.7%	0.0145
0-2	19 (45.24%)	10.2 (5-16)	3.3	89.5%	26.3%	
Dolor torácico						
Presente	33 (78.57%)	7.3 (1-15)	4	57.6%	9.1%	0.0327
Ausente	9 (21.43%)	11.3 (7-16)	3.3	100%	44.4%	
Fiebre						
Presente	8 (22.22%)	4.3 (1-9)	3.2	37.5%	0%	0.0052
Ausente	28 (77.78%)	8.5 (1-15)	3.8	67.9%	17.9%	
Disnea						
Presente	38 (90.48%)	7.5 (1-13)	3.8	63.2%	7.9%	0.006
Ausente	4 (9.52%)	14.8 (14-16)	1	100%	100%	
Tos						
Presente	36 (85.71%)	7.5 (1-14)	4	61.1%	13.9%	0.0425
Ausente	6 (14.29%)	12.2 (8-16)	3	100%	33.3%	
Pérdida de peso						
≥ 10% de peso	35 (83.33%)	7.4 (1-13)	3.9	64.3%	0%	0.0059

(Continúa)

Tabla 3. Análisis estadístico de las variables estudiadas (continuación)

	n (%)	x (mín.-máx)	DE	Vivos 6 m	Vivos 12 m	p
< 10% del peso	7 (16.67%)	12 (6-16)	3.8	100%	66.7%	
Leucocitos						
≥ 10,000 leu/μl	14 (33.33%)	6 (1-12)	3.6	50%	0%	0.0134
< 10,000 leu/μl	28 (66.67%)	9.3 (1-16)	4.1	75%	25%	
Plaquetas						
≥ 400,000 plt/μl	12 (28.57%)	5 (1-10)	3.3	41.7%	0%	0.0012
< 400,000 plt/μl	30 (71.43%)	9.4 (1-16)	3.9	76.7%	23.3%	
Hemoglobina						
< 13 mg/dl	34 (80.95%)	7.7 (1-16)	4.1	64.7%	11.8%	0.2979
≥ 13 mg/dl	8 (19.05%)	10 (3-15)	4.2	75%	37.5%	
LDH en líquido pleural						
> 500 UI/l	28 (66.67%)	7.3 (1-15)	4.1	64.3%	14.3%	0.1283
≤ 500 UI/l	14 (33.33%)	9.9 (3-16)	3.9	71.4%	21.4%	
Albúmina sérica						
< 3.5 g/dl	13 (30.95%)	4.5 (1-9)	3.1	30.8%	0%	0.0001
≥ 3.5 g/dl	29 (69.05%)	9.8 (3-16)	3.5	82.8%	24.1%	
Nodulación pleural						
Presente	39 (92.86%)	7.8 (1-16)	4.1	64.1%	12.8%	0.2176
Ausente	3 (7.14%)	12.7 (11-14)	1.5	100%	66.7%	
Derrame pleural						
≥ 60%	13 (30.95%)	8.2 (1-14)	4	69.2%	15.4%	0.8432
< 60%	29 (69.05%)	8.2 (1-16)	4.3	65.5%	17.2%	
Invasión mediastinal						
Presente	39 (92.86%)	8.2 (1-16)	4.1	69.2%	15.4%	0.9971
Ausente	3 (7.14%)	7.3 (3-14)	5.9	33.3%	33.3%	
Bilateralidad						
Bilateral	4 (9.52%)	10 (1-14)	6.1	75%	50%	0.3377
Unilateral	38 (90.48%)	8 (1-16)	4	65.8%	13.2%	
Hemitórax afectado						
Derecho	25 (65.79%)	7.6 (1-16)	4.1	60%	8%	0.5827
Izquierdo	13 (34.21%)	8.8 (3-15)	3.8	76.9%	23.1%	
Etapa						
IV	35 (83.33%)	8.2 (1-16)	4.5	62.9%	20%	0.4702
III	7 (16.67%)	8.1 (6-12)	2	85.7%	0%	
Estirpe no epitelial						
No epitelial	19 (45.24%)	8.4 (1-16)	4.9	63.2%	21.1%	0.3316
Epitelial	23 (54.76%)	8 (1-13)	3.7	69.6%	13%	
Estirpe sarcomatosa						
Sarcomatoso	10 (23.81%)	7 (1-15)	5.2	50%	20%	0.7862
No sarcomatoso	32 (76.19%)	8.5 (1-16)	3.8	71.9%	15.6%	
QT vs. otros						
QT sola	8 (20%)	7.5 (5-12)	2.3	62.5%	0%	0.2548
No QT	32 (80%)	8.4 (1-16)	4.7	65.6%	21.9%	

(Continúa)

Tabla 3. Análisis estadístico de las variables estudiadas (continuación)

	n (%)	x (mín.-máx)	DE	Vivos 6 m	Vivos 12 m	p
PAL vs. otros						
PAL	23 (54.76%)	8.8 (1-16)	4.9	65.2%	30.4%	0.0937
No Paliativos	19 (45.24%)	7.4 (1-12)	3.2	68.4%	0%	
QT vs. OB						
QT	8 (47.06%)	7.5 (5-12)	2.3	62.5%	0%	0.8139
OB	9 (52.94%)	7.4 (1-12)	4.2	55.6%	0%	

El tabaquismo y la diabetes, en concordancia con otros estudios, tampoco parecen influir en la supervivencia de los pacientes con mesotelioma pleural maligno. La sincronidad de mesotelioma y cáncer de pulmón no pudo ser determinada en nuestra población, ya que ningún paciente presentó ambas enfermedades.

En otros estudios, la escala funcional ECOG-PS mostró ser un índice de valor pronóstico y los grados 0, 1 y 2 se asociaron a supervivencias más altas. Esto concuerda con nuestros resultados.

El cuadro clínico de nuestros pacientes fue similar al descrito en publicaciones previas, sin embargo, la disnea y la tos se presentaron en nueve y ocho de cada 10 pacientes respectivamente, unas cifras mucho mayores que las reportadas en la literatura y que no pueden ser explicadas por la presencia de infecciones, estadio clínico o comorbilidades al momento del diagnóstico. La pérdida de peso al momento del diagnóstico también fue diferente en nuestra población, ya que el 80% de los pacientes perdieron el 10% de su peso en tres meses, frente a un 25% reportado en la literatura. La fiebre mostró valores similares a los publicados por otros autores. El cuadro clínico del paciente fue fundamental en el pronóstico y se relacionó de forma significativa con su pronóstico.

Los resultados en los exámenes de laboratorio esencialmente mostraron ser, al igual que en otros estudios, de importancia pronóstica: Sin embargo, llama la atención que los niveles de hemoglobina y LDH en el líquido pleural no se relacionaran con la supervivencia, probablemente por el número de individuos en uno de los grupos resultantes de la división de la población de acuerdo al punto de corte o bien por lo avanzado de la enfermedad. Un último factor que no ha sido pronóstico o no se ha investigado en los pacientes con mesotelioma pleural maligno lo constituye la albúmina sérica, que para nuestra población sí fue un factor significativo.

El hemitórax afectado o la presencia de afectación bilateral, el derrame pleural masivo y la invasión a mediastino no tuvieron impacto en la supervivencia como podría esperarse, probablemente debido a lo avanzado de la enfermedad en los pacientes, lo que hacía que la presencia de este factor se encontrara presente en la gran mayoría de ellos, lo cual disminuía la potencia de la comparación estadística de los grupos resultantes, así como a la falta de contraste con pacientes en estadios más tempranos de la enfermedad.

Como un hallazgo que difiere de lo reportado en otros estudios, en nuestra población el tipo de mesotelioma pleural maligno y el tipo de tratamiento no tuvo ningún impacto en la supervivencia. Esta inusual situación podría deberse a que todos los pacientes se encontraban en grados avanzados (3 y 4).

La supervivencia de los pacientes fue menor a la publicada en general para el mesotelioma pleural maligno; sin embargo, sí se correspondió con la esperada para los estadios III y IV, por lo que creemos que la supervivencia de los pacientes de nuestro grupo se adecuó a la esperada para estadios avanzados.

CONCLUSIONES

El mesotelioma pleural maligno es una enfermedad agresiva que en nuestro medio se diagnostica de manera tardía, tiene pobre respuesta al tratamiento y mal pronóstico, especialmente en estadios tardíos. En los casos estudiados, la supervivencia máxima observada fue de 16 meses. Los tres factores que más influyen en el pronóstico del paciente son: edad superior a 60 años, presentación clínica y presencia de anomalías en los exámenes de laboratorio. En etapas tardías, en nuestra población, la estirpe y el tipo de tratamiento no tuvieron ningún impacto sobre la supervivencia de los pacientes, lo que hace necesario contar con estudios de muestras más grandes y con estadios más tempranos que corroboren esta observación.

BIBLIOGRAFÍA

- Inai K. Pathology of mesothelioma. *Environ Health Prev Med.* 2008;13:60-4.
- Mott FE. Mesothelioma: A review. *Ochsner J.* 2012;12:70-9.
- Ruff K. Caterbow A. Chrysotile and the Rotterdam Convention. ROCA position paper COP 7. Federal Ministry of Environment, Nature Conservation, Construction and Nuclear Safety of Germany, and the German Federal Environment Agency. Genève, 2015.
- Sanabria FJ. El amianto crisotilo y el Convenio de Rotterdam. Ministerio de Exteriores, Director General de Naciones Unidas y Derechos Humanos. Calle Serrano Galvache 26. 28033 - Madrid. 27/04/2015.
- Organización Mundial de la Salud. Departamento de Salud Pública, Medio Ambiente y Determinantes Sociales de la Salud. Publicaciones. Asbesto crisotilo. 2015.
- No se incluirá el crisotilo en el Convenio de Rotterdam. Acta del simposio mundial del asbesto. *Am J Ind Med.* 2008;7(2):2.
- RC-3/3 Inclusion of chrysotile asbestos in Annex III to the convention. Report of the Conference of the Parties to the Rotterdam Convention on the Prior Informed Consent Procedure for Certain Hazardous Chemicals and Pesticides in International Trade on the work of its third meeting. UNEP-FAO-RC-COP.3-RC-3-3. Geneva 9-13 oct 2006 p 26.
- International Chrysotile Association. Rotterdam Convention. COP7 meeting - 2015. Disponible en: http://www.chrysotileassociation.com/data/rotterdam_2015.pdf.
- (SAFework) Organización Mundial de la Salud. Departamento de salud pública y medio ambiente. Organización Internacional del Trabajo.

- Programa de seguridad y salud en el trabajo y medio ambiente. Esquema para la elaboración de programas nacionales de eliminación de las enfermedades relacionadas con el asbesto. Ginebra, 2007.
10. Convenio de Rotterdam. Responsabilidad compartida. Overview. Secretaría del Convenio de Rotterdam Servicio de Protección Vegetal Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) Ginebra, Suiza.
 11. García-López MP, Barrera-Rodríguez R. Mesotelioma maligno: descripción clínica y radiológica de 45 casos con y sin exposición a asbestos. *Salud Publica Mex.* 2000;42:511-19.
 12. Villalba Caloca J, Martínez Heredero R. Frecuencia del mesotelioma maligno. Revisión clínica. Experiencia en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias durante 1998-2002. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2003;16(3):150-7.
 13. Rodríguez Panadero F. Diagnóstico y tratamiento del mesotelioma pleural maligno. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(4):177-84.
 14. Escribano Dueñas AM, Vaquero Barrios JM. Mesotelioma pleural maligno. En: Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología. Neumosur ebook Disponible en: <http://www.neumosur.net/files/EB04-53%20mesotelioma.pdf>
 15. Delgermaa V, Takahashi K, Park EK, Le GV, Hara T, Sorahan T. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. *Bull World Health Organ.* 2011;89(10):716-24, 724A-724C.
 16. Koyuncu A, Koksall D, Ozmen O, et al. Prognostic factors in malignant pleural mesothelioma: A retrospective study of 60 Turkish patients. *J Cancer Res Ther.* 2015;11(1):216-22.
 17. Echegoyen R, Rivera RM. Asbestosis y mesotelioma pleural maligno. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM.* 2013;56(2):5-17.
 18. Porpodis K, Zarogoulidis P, Boutsikou E, et al. Malignant pleural mesothelioma: current and future perspectives. *J Thorac Dis.* 2013;5(Suppl. 4):S397-S406.
 19. Heelan RT, Rusch VW, Begg CB, Panicek DM, Caravelli JF, Eisen C. Staging of Malignant Pleural Mesothelioma: Comparison of CT and MR Imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172(4):1039-47.
 20. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Respir J.* 2010;35:479-95.
 21. Pun YW. Neoplasias respiratorias de origen ocupacional. Mesotelioma pleural. Aspectos médicos y quirúrgicos. *Rev Patol Respir.* 2005;8(2):196-8.
 22. Barrera Cabañeros S. Técnicas de Histoquímica e Inmunohistoquímica en Patología Neuromuscular: utilidad diagnóstica. Instituto de Investigación Biomédica de Vigo. Servicio de Anatomía Patológica y Neuropatología. Hospital Meixoeiro Complejo Hospitalario Universitario de Vigo - CHUVI. Disponible en: https://www.seap.es/documents/228448/526861/01_Barrera.pdf
 23. García Prats MD. Correlación morfológica e inmunohistoquímica de los mesoteliomas malignos pleurales. Diagnóstico diferencial con otros tumores malignos pleurales. Tesis Doctoral para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid. Febrero de 1993.
 24. Capdevila Puerta A. Mesoteliomas malignos pleurales. Revisión de los últimos 11 años. XXV Congreso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y División Española de la International Academy of Pathology. Zaragoza. Mayo 2011. Disponible en: http://www.seapcongresos.com/2011/SEAP/19_mayo_jueves/1.2/14.30/Ana_Capdevila.pdf
 25. Ina K. Pathology of mesothelioma. *Environ Health Prev Med.* 2008;13:60-4.
 26. Husain A, Colby T, Ordóñez N, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2012. Update of the Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:647-67.
 27. Latza U, Niedobitek G, Schwarting R, Nekarda H, Stein H. Ber-EP4: new monoclonal antibody which distinguishes epithelia from mesothelia. *J Clin Pathol.* 1990;43:213-9.
 28. Vaquero M. Manual de Calidad de Manual de Calidad de Inmunohistoquímica en Anatomía Patológica. Hospital Donostia. Osakidetza. 2007.
 29. Fuertes L, Santonja C, Kutzner H, Requena L. Inmunohistoquímica en dermatopatología: revisión de los anticuerpos utilizados con mayor frecuencia (parte II). *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(3):181-203.
 30. Fuertes L, Santonja C, Kutzner H, Requena L. Inmunohistoquímica en dermatopatología: revisión de los anticuerpos utilizados con mayor frecuencia (parte I). *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(2):99-127.
 31. Moreno de la Santa P, Butchart GE. Mesotelioma Pleural Maligno, *Pneuma.* 2006;2(1):41-50.
 32. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual 7th ed. American Joint Committee on Cancer. Pleural Mesothelioma Staging Form. Springer-Verlag, New York, NY. Seventh Edition, 2010;271-8.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



ARTÍCULO ORIGINAL

Cáncer cervicouterino estadios IB2-IIIB en pacientes jóvenes: resultados del tratamiento y una propuesta de manejo

Alfonso Torres-Lobatón^{1,*}, Eduardo Carrillo-Nolasco¹, Juan Carlos Oliva-Posada¹, Rosalva Barra-Martínez¹, Miguel Ángel Morales-Palomares¹ y Fred Morgan-Ortiz²

¹Servicio de Oncología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México; ²Maestría en Ciencias, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México

Recibido el 1 de octubre de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017
Disponibile en Internet el 06 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Cáncer cervicouterino
pacientes jóvenes

KEY WORDS

Cervical Cancer
Stages IB2-IIIB In young
patients

Resumen **Introducción:** El cáncer cervicouterino (CaCu) avanzado continúa representando en nuestro país un importante problema de salud. Un porcentaje cada vez mayor se diagnostica en mujeres jóvenes. **Objetivo:** Mostrar una experiencia institucional con la terapéutica convencional en pacientes menstruantes con CaCu en estadios IB2-IIIB, agregando en casos indicados cirugías complementarias o de rescate y proponer para estas pacientes alguna alternativa quirúrgica de manejo. **Material y métodos:** Análisis de la casuística del Servicio de Oncología del Hospital General de México de pacientes de CaCu IB2-IIIB con 45 años de edad o menos, que recibieron radioterapia y quimioterapia concomitante (RTQTCC) con o sin cirugía ulterior. **Resultados:** Se trataron 98 pacientes con edad promedio de 37.1 años. En 89 de ellas se realizó seguimiento, de las cuales 63 (70.7%) evolucionaron un promedio de 30 meses sin evidencia de enfermedad: 12/19 (63.1%) en estadio IB2 y 51/70 (72.8%) en estadios II ($p > 0.05$). En estadio IB2, únicamente 4/8 adenocarcinomas (50%) tuvieron estos resultados, vs. 8/11 (72.7%) carcinomas epidermoides ($p > 0.05$). En estadios II, las cifras fueron 8/11 para los adenocarcinomas, (72.7%) y 43/59 para los epidermoides (72.8%). Con cirugías ulteriores los resultados se mejoraron en un 10.1%. Se demostró fracaso de la terapéutica establecida en 17 pacientes (19.3%). Cuatro por progresión local-regional (23.5%) y 13 (76.4%) por diseminación a distancia. **Conclusiones:** Los resultados para el estadio IB2 fueron menores a los de los estadios II y la mayoría de los fracasos se relacionaron con metástasis a distancia. A fin de evitar menopausias precoces, se sugiere explorar el empleo de quimioterapia neoadyuvante más histerectomía radical en pacientes jóvenes. (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abstract **Introduction:** Advanced cervical cancer still represents a major health problem in our country. The percentage diagnosed in young women has been increasing. **Objective:** We present our institutional experience with conventional therapy in menstruating patients with advanced cervical cancer (stages IB2-IIIB); adding in selected cases complementary or rescue surgery as indicated, and our proposal for alternative surgical management for these patients. **Methods:** We analyzed the cases attended in the Oncology Service, at Hospital General de

*E-mail para correspondencia: drtorreslobaton@prodigy.net.mx (A. Torres-Lobatón)

Mexico, with cervical cancer stages IB2-IIB aged 45 years or less, who received concomitant radiotherapy and chemotherapy, with or without further surgery. **Results:** 98 patients were treated, with a mean age of 37.1 years. Follow up was obtained in 89 cases, and 63 cases (70.7%) had no evidence of disease in an average follow up of 30 months: 12 of 19 cases (63.1%) were stage IB2 and 51 of 70 (72.8%) in stage II ($p > 0.05$). In stage IB2, only 4 of 8 adenocarcinomas (50%) had these results, compared with 8 of 11 (72.7%) squamous cell carcinomas ($p > 0.05$). In stage II, the percentages were 8 of 11 for adenocarcinomas (72.7%), and 43 of 59 for squamous cell carcinomas (72.8%). Further surgeries in selected patients improved results in 10.1%. Therapeutic failure was demonstrated in 17 patients (19.3%): four cases by locoregional progression (23.5%), and 13 cases (76.4%) for distant metastasis. **Conclusions:** The results for the IB2 stage patients were lower than in stage II patients, and most failures were associated with distant metastases. In order to avoid early menopause, we suggest that the use of neoadjuvant chemotherapy plus radical hysterectomy should be explored in younger patients.

INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino (CaCu) constituye un problema de salud y representa la segunda neoplasia maligna de la mujer a nivel mundial, con más de 500,000 casos diagnosticados anualmente y más de 260,000 defunciones anuales por su causa. Es el cáncer más común del tracto genital femenino y el que ocasiona el mayor número de decesos^{1,2,3}.

Mientras que en sus etapas tempranas los resultados terapéuticos son muy alentadores, los obtenidos en las etapas avanzadas, en las que se utiliza radioterapia como tratamiento de base, se acompañan de fracasos terapéuticos que oscilan entre un 20% a un 75% según el estadio clínico en que se diagnostique la enfermedad^{3,4}.

Si bien el advenimiento de la quimioterapia a base de platino como agente radiosensibilizador para el tratamiento de las etapas avanzadas mejoró hasta en un 12%^{5,6} los resultados obtenidos previamente con la terapia convencional, no ha tenido el impacto deseado para estas etapas, de ahí los esfuerzos llevados a cabo por diversos autores por incrementar los periodos libres de enfermedad para estos casos y la supervivencia a 5 años sin tumor^{1,3,4,7-10}.

Mientras que para el CaCu avanzado algunos autores recomiendan una terapéutica de consolidación tras la radioterapia y la quimioterapia concomitantes, (RTQTCC) mediante esquemas a base de platino^{7,11} y otros sugieren cirugías complementarias^{7,9,10} o incluso el empleo de quimioterapia previo a cirugías de rescate en pacientes con persistencia o recurrencia tumoral³; aún estamos en espera de la terapéutica que permita mejorar ostensiblemente los resultados obtenidos hasta ahora en el tratamiento de esta penosa enfermedad.

En México, las cifras de incidencia y mortalidad del CaCu entre los cánceres de la mujer solo se ven superadas por las del cáncer mamario y, lamentablemente, más del 60% de los cánceres invasores se diagnostican en etapas avanzadas, lo que justifica las cerca de 4,000 defunciones que anualmente se registran en nuestro país^{12,13}.

Si bien la edad de presentación de las etapas invasoras de la enfermedad es alrededor de los 50 años^{3,4}, estudios recientes muestran una tendencia de presentación en edades más tempranas. Se estima que, por lo menos, el 15% de los casos tiene 40 años de edad o menos^{14,15}.

Un informe derivado de la población que acude al Hospital General de México, con 1,217 pacientes¹⁵, mostró una edad promedio de 51.9 años, con un predominio de los estadios I, con 353 casos (39%), y el estadio II, con 340 (37%). El 23.7% de la totalidad del grupo eran pacientes menstruales al cursar con 39 años de edad o menos.

En esta publicación se muestran los resultados del tratamiento convencional de RTQTCC en pacientes menstruales en estadios IB2 y IIA2-IIB de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)⁴ más cirugías complementarias o de rescate (CCR) en aquellas que mostraron persistencia tumoral, factores de riesgo para recurrencias tumorales o bien con dichas recurrencias; se llevan a cabo algunas propuestas para el tratamiento integral del CaCu avanzado, sobre todo en su presentación en mujeres jóvenes, y se obtienen las conclusiones al respecto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de expedientes del archivo clínico del Servicio de Oncología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga durante el periodo comprendido de enero del 2010 a diciembre del 2014, seleccionándose para su estudio los de pacientes con CaCu en estadios clínicos IB2 y IIA2-IIB de la FIGO⁴ con edades de 45 años o menos, de los que se obtuvo información relacionada con la edad, variedades histológicas (carcinomas epidermoides o adenocarcinomas), terapéutica establecida y resultados de la misma.

La terapia convencional primaria establecida fue de RTQTCC, empleando radioterapia externa a la pelvis a dosis de 50 Gy en cinco semanas con equipos de teleterapia (aceleradores lineales y con menor frecuencia Cobalto 60), más aplicación de braquiterapia 30 Gy como promedio al término de la teleterapia, para completar un total de 80 Gy. Así mismo, quimioterapia semanal concomitante durante la teleterapia con cisplatino o carboplatino a dosis convencionales, cinco ciclos como promedio^{1,4}.

Al término del tratamiento, las pacientes fueron evaluadas por el médico radiooncólogo tratante, quien remitió al Servicio clínico a las pacientes con sospecha de persistencia o progresión tumoral, así como a aquellas con riesgo de recurrencias tumorales por tumores muy voluminosos e histopatologías desfavorables (adenocarcinomas) y a las que por alguna razón no completaron la dosis establecida de braquiterapia¹⁶.

Estas pacientes fueron consideradas para cirugías complementarias a realizarse entre las 6 y 10 semanas posteriores a la terminación del tratamiento, con un promedio de 8, consistentes en histerectomías radicales clase II sin linfadenectomía pélvica o histerectomías radicales clase III con linfadenectomía a criterio del cirujano^{3,4,16}.

Fueron evaluadas para cirugías de rescate consistentes en exenteraciones pélvicas o histerectomías radicales clase

III^{4,17} las pacientes con persistencia tumoral diagnosticada durante los primeros cinco meses consecutivos a la terminación del tratamiento o con recurrencias tumorales presentadas después de este periodo, previa biopsia positiva para actividad tumoral y con tumor limitado a la pelvis demostrado por tomografía axial computarizada y/o por tomografía por emisión de positrones.

Las pacientes con progresión tumoral no elegibles para cirugías de rescate fueron evaluadas para recibir quimioterapia paliativa con esquemas a base de platinados.

Los resultados obtenidos se sometieron a análisis estadístico con pruebas de χ^2 y prueba exacta de Fisher cuando una de las celdas tenía un valor esperado menor de 5, con intervalos de confianza del 95%. Se utilizó el paquete estadístico Info 6.04. Valores de confianza de menos del 95% fueron considerados sin significación estadística (NS).

RESULTADOS

Aspectos clinicopatológicos

Durante el lapso analizado, 400 pacientes con CaCu avanzado completaron su tratamiento, de las cuales 98 (24.5%) correspondieron a las etapas IB2, IIA2 y IIB, 23 al estadio IB2 (23.7%), cinco al estadio IIA2 (5.1%) y 70 (71.4%) al estadio IIB. La edad promedio del grupo fue de 37.1 años, el 80.6% correspondió a carcinomas epidermoides y el 19.3% a adenocarcinomas (Tabla 1).

Resultados del tratamiento con radioterapia y quimioterapia concomitante

Setenta y dos pacientes (73.4%) terminaron su tratamiento sin evidencia clínica ni por imagen de actividad tumoral y 26 (26.5%) mostraron persistencia tumoral, progresión o recurrencia. Nueve pacientes (9.1%) que terminaron su tratamiento sin actividad tumoral abandonaron su seguimiento durante los primeros meses consecutivos a la terminación del tratamiento y no fueron consideradas para los resultados finales.

La evaluación de los resultados finales incluyó a 89 pacientes, de las que 63 recibieron el tratamiento primario (70.7%) y cursaron de 12 a 62 meses, con un promedio de 30, sin evidencia de actividad tumoral. La cifra incluyó 12 de 19 enfermas en estadio IB2 (63.1%) y 51 de 70 (72.8%) en estadios IIA-B ($p = 0.3573$) (Tabla 2); también 12 de 19 adenocarcinomas (63.1%) y 51 de 70 carcinomas epidermoides (72.8%) ($p = 0.5265$, NS) (Tablas 3 y 4).

El seguimiento sin enfermedad por el lapso mencionado por etapas clínicas de acuerdo a los tipos histológicos fue: para el estadio IB2, cuatro de ocho pacientes con adenocarcinomas (50.0%) y ocho de 11 para los carcinomas epidermoides (72.7%) ($p = 0.3765$ NS); para los estadios IIA 2-B, 8 de 11 adenocarcinomas (72.7%) y 43 de 59 epidermoides (72.8%) ($p = 0.7819$, NS) (Tablas 3 y 4).

Cirugías complementarias y de rescate

Dos pacientes con braquiterapia incompleta, más nueve con persistencia tumoral y una con recurrencia fueron consideradas para exploración quirúrgica al evidenciarse clínica-

Tabla 1. Aspectos clinicopatológicos

Variable	Número de pacientes	Porcentaje
Edad en años*		
15-20	6	6.1
21-25	8	8.1
26-30	13	13.2
31-35	11	11.2
36-40	30	30.6
41-45	30	30.6
Total	98	99.8
Tipo histológico		
Epidermoides	79	80.6
Adenocarcinomas	19	19.3
	98	99.9
Estadio clínico		
Estadio IB2	23	23.4
Estadio IIA2	05	5.1
Estadio IIB	70	71.4
Total	98	99.9

*Edad menor: 19 años; edad mayor: 45; promedio: 37.1.

mente y/o por imagen tumores limitados a la pelvis susceptibles de ser extirpados. Dos casos con persistencia tumoral fueron irreseccables (16.6%), al evidenciar la laparotomía la presencia de metástasis paraaórticas (una paciente en estadio IB2 con adenocarcinoma de células claras y otra con un Ca epidermoide en estadio IIB).

Se llevaron a cabo cinco histerectomías clase II sin linfadenectomía, tres histerectomías radicales clase III y dos exenteraciones pélvicas, una anterior y otra total (Tabla 5). En cuatro pacientes de las 10 reseccadas (40.0%), tres histerectomías clase II y una exenteración pélvica anterior, los informes finales de patología no mostraron residual tumoral. Se incluyen las dos pacientes con braquiterapia incompleta tratadas con histerectomía clase 2, una paciente con histerectomía clase 2 con residual en cérvix y una de las dos pacientes exenteradas. La paciente sometida a una exenteración anterior tenía informe previo de recurrencia tumoral de un Ca epidermoide y el espécimen reportó una enfermedad granulomatosa crónica.

Solo en una de las 10 pacientes operadas se obtuvo fracaso terapéutico. Se trató de un adenocarcinoma en estadio IIB con persistencia tumoral en cérvix, tratada mediante una histerectomía radical clase III, cuyo espécimen mostró residual tumoral en cérvix con extensión al istmo uterino sin otros factores pronósticos adversos de riesgo. La paciente desarrolló nueva recurrencia tumoral siete meses después de la cirugía y abandonó su seguimiento.

En los nueve casos restantes se obtuvo un seguimiento entre 13 y 61 meses poscirugía, con un promedio de 30 meses, sin evidencia de enfermedad. La cifra incluyó cuatro de cuatro pacientes en estadio IB2 y cinco de seis en estadio IIB (Tabla 2). Por estirpe histológica, dos de tres, adenocarcinomas y siete de siete, carcinomas epidermoides (Tablas 3 y 4).

Al agregar a los resultados del tratamiento primario RT-QTCC los obtenidos con las cirugías ulteriores, observamos

Tabla 2. Resultados del tratamiento por estadios clínicos

Estadio clínico	Evolución sin enfermedad*					
	Radioterapia mas quimioterapia		Cirugía ulterior**		Total	
	Número de pacientes	Porcentaje	Número de pacientes	Porcentaje	Número de pacientes	Porcentaje
Estadio IB2	(a) 12/19	63.1	4/4	100	(c) 16/19	84.2
Estadio IIA2-IIB	(b) 51/70	72.8	5/6	83.0	(d) 56/70	80.0
Total	(e) 63/89	70.7	9/10	90.0	(f) 72/89	80.8

*30 meses como promedio; ** En pacientes con persistencia o recurrencia tumoral; Significación estadística: (a) vs. (b): $p = 0.3573$, (c) vs. (d): $p = 0.4714$, (e) vs. (f): $p = 0.437$.

Tabla 3. Resultados del tratamiento. Adenocarcinomas

Estadio clínico	Evolución sin enfermedad*					
	Radioterapia mas quimioterapia		Cirugía ulterior**		Total	
	Número de pacientes	Porcentaje	Número de pacientes	Porcentaje	Número de pacientes	Porcentaje
Estadio IB2	(a) 4/8	50.0	1/1	100	(c) 5/8	62.5
Estadio IIA-IIB	(b) 8/11	72.7	1/2	50.0	(d) 9/11	81.8
Total	(e) 12/19	63.1	2/3	66.6.0	(f) 14/19	73.6

*30 meses como promedio; ** En pacientes con persistencia o recurrencia tumoral; Significación estadística: (a) vs. (b) $p = 0.376$, (c) vs. (d): $p = 0.602$, (e) vs. (f) $p > 0.05$.

Tabla 4. Resultados del tratamiento. Carcinomas epidermoides

Estadio clínico	Evolución sin enfermedad*					
	Radioterapia mas Quimioterapia		Cirugía ulterior**		Total	
	Número de pacientes	Porcentaje	Número de pacientes	Porcentaje	Número de pacientes	Porcentaje
Estadio IB2	(a) 8/11	72.7	3/3	100	(c) 11/11	100
Estadio IIA-IIB	(b) 43/59	72.8	4/4	100	(d) 47/59	79.6
Total	(e) 51/70	72.8	7/7	100	(f) 58/70	82.8

*30 meses como promedio; ** En pacientes con persistencia o recurrencia tumoral; Significación estadística: (a) vs. (b): $p = 0.7819$, (c) vs. (d): $p = 0.1909$, (e) vs. (f): $p = 0.3255$.

que las cifras globales sin evidencia de enfermedad, que inicialmente fueron del 70.7%, aumentaron hasta el 80.8%, lo que representó un incremento del 10.1% ($p = 0.437$, NS). Para el estadio IB2, las cifras aumentaron desde el 63.1% al 84.2% ($p = 0.2690$, NS) y para el estadio II, del 72.8% al 80.0% ($p = 0.5451$, NS). Para los adenocarcinomas, el aumento fue del 63.1% al 73.6% ($p > 0.05$, NS) y para los epidermoides, del 72.8% al 82.6% ($p = 0.3255$, NS) (Tablas 2, 3 y 4).

Fracaso del tratamiento

En 17 de las 89 pacientes que tuvieron seguimiento (19.1%) se demostró fracaso de la terapéutica establecida. Estas pacientes formaron parte del grupo de 26 que cursaron con persistencia tumoral, progresión y recurrencia

Tabla 5. Intervenciones quirúrgicas realizadas

Cirugía	Número de pacientes	Porcentaje
Histerectomías clase II	5	41.6
Histerectomías clase III	3	25.0
Exenteraciones pélvicas	2	16.6
Laparotomía y biopsia	2	16.6
Total	12	99.8

(17/26: 65.3%). La cifra incluye seis de 13 pacientes con persistencia tumoral que presentaron progresión (46.1%), cinco de ellas con metástasis paraaórticas y la tratada por

Tabla 6. Fracaso del tratamiento Fracaso del tratamiento

Causa	Histopatología					
	Adenocarcinomas		Epidermoides		Total	
	Número de pacientes	%	Número de pacientes	%	Número de pacientes	%
Persistencia tumoral	2/4	50.0	4/9	44.4	6/13	46.1
Recurrencia tumoral	2/3	66.6	9/9	100	11/12	91.6
Total*	(a):4/7	57.1	(b):13/18	72.2	17/25	68.0

*(a) vs. (b): p = 0.6395.

Tabla 7. Metástasis a distancia en 13 pacientes

Ubicación	Número de pacientes*	Porcentaje
Paraaórticas	8	61.5
Pulmón	4	30.7
Mediastino	2	15.3
Esqueleto	2	15.3
Hígado	1	7.6
Ganglios supraclaviculares	1	7.6

*Cinco pacientes con metástasis en 2 sitios.

persistencia tumoral con histerectomía radical que desarrolló recurrencia tumoral y se perdió sin recibir otro tratamiento. Asimismo, 11 de 12 con recurrencias tumorales (91.6%); cuatro de siete adenocarcinomas (57.1%) y 13 de 18, carcinomas epidermoides (72.2%) (Tabla 6). Por etapas clínicas, una de cuatro, estadios IB2 (25.0%) y cinco de nueve, estadios IIB (55.5%).

Recurrencias tumorales

Doce pacientes desarrollaron recurrencias tumorales, que se presentaron entre siete y 28 meses postratamiento primario, con un promedio de 16 meses. Once pacientes fallecieron con actividad tumoral y solo en un caso se obtuvo control sin enfermedad. Se trató de una paciente con un Ca epidermoide en estadio IIB, que desarrolló recurrencia tumoral 10 meses postratamiento primario y que fue sometida a una exenteración pélvica total. En esta paciente se controlaron 24 meses poscirugía sin enfermedad. Tres pacientes desarrollaron progresión locorregional y fallecieron sin recibir más tratamientos, y ocho diseminación a distancia, cinco de las cuales con actividad locorregional. La ubicación de las metástasis a distancia presentadas por todo el grupo se muestra en la Tabla 7.

Seis de las 17 pacientes en las que fracasó el tratamiento (35.2%) recibieron quimioterapia paliativa con esquemas a base de platino sin que la terapéutica influyera en su evolución ulterior.

DISCUSIÓN

El tratamiento de las etapas avanzadas del CaCu, que son las que predominan en países en vías de desarrollo, continúa

representando un formidable reto para las instituciones que tienen a su cargo el tratamiento de esta enfermedad^{1,3,7,12}.

Si bien el advenimiento de la quimioterapia vino a mejorar en forma global los resultados obtenidos con la radioterapia como terapéutica de elección^{4,6,18}, la eventual inaccesibilidad en países en vías de desarrollo a los modernos equipos de radioterapia y a los fármacos cuya combinación está mostrando mejorar los resultados reportados con el empleo de RTQTCC^{4,19,20} son elementos que contribuyen a que el CaCu continúe representando una importante causa de muerte para la mujer en países como el nuestro^{12,13,15,16}.

La Institución de los autores constituye un Centro de referencia para la población que no tiene acceso a la Seguridad Social, pues solo un 30% de las pacientes con CaCu procede de la Ciudad de México; el 60% de los casos de cánceres invasores se diagnostica en las etapas avanzadas de la enfermedad, sin tomar en cuenta los que ya han sido manejados fuera de la Institución. Cuatrocientos diez y ocho pacientes de 908 tratadas bajo el programa de Gastos catastróficos de la Secretaría de Salud del Gobierno Federal (46%) correspondieron a los estadios IB2 y II de la FIGO¹⁵, para los que se han reportado entre un 15 y un 23% de persistencias tumorales o recurrencias con la terapéutica convencional y periodos libres de enfermedad a cinco años, del 75.7 y 65.8% respectivamente^{3,4,20}. Seleccionamos para su estudio pacientes menstruales en estadios IB2-IIB tratadas convencionalmente con RTQTCC, por la inquietud derivada de reportes que muestran que por lo menos el 15% de los casos de CaCu se presenta en mujeres jóvenes¹⁴ y el deseo de obtener información respecto a los resultados terapéuticos obtenidos en estas pacientes, considerando que el 23.7% de las enfermas con CaCu que acuden a la Institución de los autores tiene 39 años de edad o menos¹⁵.

Las 98 pacientes de esta serie formaron parte de un grupo de 400 que ameritaron tratamiento convencional RTQTCC y que habiendo sido clasificadas en estadios IB2-IIB tenían edades de 45 años o menos, con un promedio de 37.1 años. Con esta terapéutica se obtuvo un seguimiento sin tumor en 63 de 89 de ellas (70.7%) durante un periodo de tiempo de 12 a 62 meses, con 30 meses como promedio.

Para el estadio IB2, las cifras fueron de 12/19 (63.1%); se incluyeron 4/8 adenocarcinomas (50%) y 8/11 carcinomas epidermoides (72.7%). Para el estadio II, 51 de 70 (72.8%), 8/11 adenocarcinomas 72.7% y 43/59 (72.8%), carcinomas epidermoides.

Las cifras referidas para el estadio IB2 son menores al 75.6% reportado en la bibliografía^{1,4,6}, aunque el seguimiento no fue a cinco años. Llama la atención que solo la mitad de las pacientes de este estadio con diagnóstico de adeno-

carcinoma evolucionó sin evidencia de enfermedad durante el lapso mencionado, situación que habrá de tomarse muy en cuenta para corroborarse o no en un futuro, una vez que se cuente con un mayor número de pacientes con diagnósticos en estadio IB2, aunque los adenocarcinomas representan en nuestra Institución únicamente el 11% de los casos de CaCu¹⁵.

Veintiséis pacientes de la presente serie evolucionaron con persistencia o recurrencia tumorales y 12 de ellas (46.1%) fueron candidatas a cirugías complementarias, con sospecha o demostración de persistencia tumoral, o a cirugías de rescate por recurrencias tumorales; lográndose elevar mediante estos procedimientos las cifras de seguimiento sin tumor del 63.1% para los estadios IB2 al 84.2% ($p = 0.2690$, NS) y del 72.8% al 80.0% para los estadios II ($p = 0.5451$, NS).

Está bien documentado el valor que tiene la cirugía de rescate para pacientes en las que ha fracasado RTQTCC^{1,3,4}, destacando algunos autores la utilidad de llevar a cabo cirugías complementarias no exenterativas en pacientes con sospecha o demostración de persistencia tumoral central^{7,9,10} y otros, la conveniencia de consolidar con más ciclos de quimioterapia la terapéutica convencional de RTQTCC^{7,11}.

En esta serie, 10 de 12 pacientes con sospecha de residual tumoral, persistencia, o recurrencia, fueron sometidas a procedimientos quirúrgicos complementarios o de rescate y solo en un caso se obtuvo fracaso terapéutico, al desarrollar una paciente con persistencia tumoral tratada con histerectomía radical clase 3 una recurrencia tumoral y perderse en estas condiciones. Se realizaron dos exenteraciones pélvicas, con control de la enfermedad. Las cirugías realizadas permitieron mejorar en un 10.1% los resultados obtenidos previamente con RTQTCC ($p = 0.437$, NS). Estos resultados recuerdan los referidos en la bibliografía con terapéuticas similares^{4,7,9,10}.

Aunque en cuatro casos de los 10 referidos (40%) los especímenes quirúrgicos mostraron ausencia de residual tumoral, lo cual se interpreta como una respuesta patológica completa a la RTQTCC, preoperatoriamente se tenía documentada la necesidad o conveniencia de llevar a cabo las intervenciones quirúrgicas referidas. En algunas series en las que se ha llevado a cabo un manejo similar se han reportado respuestas patológicas completas hasta de un 60-67.4%^{9,10}.

Se demostró fracaso de la terapéutica establecida en 17 pacientes de las 89 en que se obtuvo seguimiento (19.1%). Se incluyen seis de 13 pacientes con persistencia tumoral que presentaron progresión (46.1%) y 11 de 12 con recurrencias tumorales (91.6%) que tuvieron el mismo comportamiento. Cuatro pacientes presentaron actividad tumoral locorregional no controlable y 13 desarrollaron diseminación a distancia. Únicamente seis de las 17 pacientes (35.2%) recibieron manejo oncológico ulterior sin resultados objetivos. El hecho de que 13 de los 17 fracasos terapéuticos (76.4%) fueran debidos a diseminación a distancia debe hacernos meditar respecto a la conveniencia de consolidar nuestros tratamientos de RTQTCC con más ciclos de quimioterapia con platino como base, tal como lo están recomendando algunos autores, y de administrar 3-4 ciclos de quimioterapia previo a la exploración quirúrgica de pacientes que serán sometidas a cirugías de rescate^{3,7,11,20}.

Un problema que se presenta en la Institución de los autores es la presentación de CaCu en pacientes jóvenes,

pues el 23.7% de la población que asiste al Servicio con este diagnóstico tiene 39 años de edad o menos¹⁵ y una buena parte de estas pacientes es tributaria de radioterapia como medida terapéutica de base.

El tratamiento convencional con RTQTCC en pacientes menstruantes suprime el funcionamiento ovárico en forma súbita, con menopausias prematuras, sintomatología vasomotora, pérdida de la densidad mineral ósea, tendencia al sobrepeso y a desarrollar síndromes metabólicos, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad coronaria etc.^{21,22}; por lo que resulta justificable para estas enfermas el intentar esquemas de manejo que tiendan a conservar la función ovárica.

Si bien el ascenso de ovarios lejos de los campos de radiación constituye una solución lógica para estas pacientes, habrá que tomar en cuenta otras opciones terapéuticas aplicables en países como el nuestro, donde la demanda de tratamientos de radioterapia suele sobrepasar la oferta de equipos con que cuentan nuestras instituciones¹⁶. Una de estas opciones la constituye el empleo de quimioterapia neoadyuvante a base de esquemas con platino, seguidas de histerectomía radical, tal y como se recomienda, sobre todo, en países asiáticos^{14,23-25}, así como en algunas clínicas de Europa^{1,6,26,27}.

La quimioterapia neoadyuvante tiene como finalidad disminuir el volumen tumoral, hacer operables neoplasias que originalmente no lo eran y erradicar o alterar biológicamente las micrometástasis. Debe hacerse notar que las respuestas a los esquemas que utilizan platino como base oscilan entre un 70 y un 100%^{1,5,14,23,26,27}.

CONCLUSIONES

- En nuestra serie la edad promedio de las pacientes fue 37.1 años, el 23.4% quedó clasificado en estadio IB2 y el 19.3% del grupo total correspondió a adenocarcinomas.
- Sesenta y tres de 89 pacientes con seguimiento tras la RTQTCC (70.7%) evolucionaron 30 meses como promedio sin evidencia de enfermedad. Se incluye el 63.1% de los estadios IB2 y el 72.8% de los estadios II, también el 63.1% de los adenocarcinomas y el 72.8% de los carcinomas epidermoides.
- Con la terapéutica mencionada la evolución fue menos favorable para los adenocarcinomas en estadio IB2, pues solo cuatro de ocho pacientes (50%) con este diagnóstico tuvieron seguimiento sin actividad tumoral, frente a ocho de 11 (72.7%) de los carcinomas epidermoides.
- Los resultados fueron similares para ambos tipos histológicos en estadio II: ocho de 11 (72.7%) para los adenocarcinomas y 43 de 59 (72.8%) para los carcinomas epidermoides.
- Con cirugías complementarias o de salvamento, las cifras globales de seguimiento sin evidencia de enfermedad se incrementaron en un 10.1%.
- En 17 casos (19.3%) existió fracaso de la terapéutica establecida. Cuatro por progresión locorregional no controlable (23.5%) y 13 (76.4%) por diseminación a distancia.
- Si bien la cirugía mejoró en un 10.1% los resultados obtenidos con RTQTCC, habrá que considerar en un

futuro el consolidar con esquemas de quimioterapia la terapéutica convencional, con el propósito de disminuir las cifras de recurrencias locales y las de diseminación a distancia.

- Es conveniente intentar abordajes terapéuticos diferentes en pacientes menstruantes en estadios IB2-IIB, a fin de evitar menopausias precoces. La quimioterapia neoadyuvante con esquemas a base de platino más histerectomía radical ofrece un campo que vale la pena explorar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Minig L, Patrono MP, Romero N, Rodriguez-Moreno JF, Garcia-Donas J. Different strategies of treatment for uterine cervical carcinoma Stage IB2-IIb. *World J Clin Oncol*. 2014;5(2):86-92.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
3. Peiretti M, Zapardiel I, Zanagnolo V, Landoni F, Morrow CP, Maggioni A. Management of recurrent cervical cancer: A review of the literature. *Surg Oncol*. 2012;21(2):e59-66.
4. Hacker FN, Friedlander LM. Cáncer cervical. En: Berek JS, Hacker NF, editores. *Oncología ginecológica* 5.ª ed. Lippincott Williams&Wilkins; 2010. pp. 372-76.
5. Sardi EJ, Boixadera AM, Sardi JJ. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: a new trend. *Cur Open Obstet Gynecol*. 2005;17(1):43-7.
6. Buda A, Fossati R, Colombo N, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4137-45.
7. Shim SH, Lee SW, Park JY, et al. Risk assessment for overall survival in patients with locally advanced cervical cancer treated with definitive concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol*. 2013;128(1):54-9.
8. Ryu SY, Lee WM, Kim K, et al. Randomized Clinical trial of weekly vs. triweekly cisplatin-based chemotherapy concurrent with radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(4):e577-81.
9. Walji N, Chue AL, Yap C, et al. Is there a role for adjuvant hysterectomy after suboptimal concurrent chemoradiation in cervical carcinoma? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22(2):140-6.
10. Colombo PE, Bertrand MM, Gutowski M, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy for locally advanced cervical carcinoma (stages IIB, IIA and bulky Stages IB) after concurrent chemoradiation therapy: surgical morbidity and oncological results. *Gynecol Oncol*. 2009;114(3):404-9.
11. Dueñas GA, Cano BC, Cruz EI, Flores TBC. Tratamiento adyuvante y neoadyuvante en cáncer cervicouterino. *GAMO*. 2014;13(Supl. 4):71-4.
12. Torres-Proveda KJ, Cruz-Valdez A, Madrid-Marina V. Epidemiología del cáncer cervicouterino. *GAMO*. 2014;13(Supl. 4):4-17.
13. Fernández CSB, Leon AG, Herrera TMC, et al. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. México D.F.: Secretaría de salud. Subsecretaría de prevención y promoción de la salud. Dirección general de epidemiología. 2011; p 46-122.
14. Hu T, Li Sh, Chen L, Shen J, Li X, Huang K, et al. Matched-case comparison of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB-IIb cervical cancer to establish selection criteria. *Eur J Cancer*. 2012;48(15):2353-60.
15. Torres LA, Bustamante IJ, Torres RA, Oliva PJC, Morales PMA, Roman BE. Cáncer cervicouterino. Perfil epidemiológico en 1217 pacientes. *Seguro Popular*. 2013;81:71-6.
16. Torres LA, Castillo PF, Oliva PJC, Morales PMA, Roman BE. Teleterapia más cirugía en el manejo del cáncer cervicouterino invasor. *GAMO*. 2009;8:146-51.
17. Torres LA, Lara GC, Oliva PJC, Torres RA, Roman BE, Morales PMA, et al. Laparotomía exploradora por cáncer cervicouterino persistente o recurrente a radiación. Experiencia con 931 pacientes. *GAMO*. 2011;10:335-42.
18. Pettersson F. International Federation of Gynecology and Obstetric (FIGO) Annual Report of the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Stockholm: Panorama Press AB; 1998.
19. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, et al. Improved Survival with Bevacizumab in advanced cervical cancer. *New Engl J Med*. 2014;370:734-43.
20. Serrano OJA, Cortés EP, Poitevin ChA, et al. Cáncer cervicouterino: tratamiento de la enfermedad persistente, recurrente o metastásica. *GAMO*. 2014;13(Supl. 4):75-82.
21. Crandall CJ, Barrett-Connor E. Endogenous Sex Steroid Levels and Cardiovascular Disease in Relation to the Menopause: A Systematic Review. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(2):227-53.
22. Murillo-Urabe A, Carranz-Lira S, Martínez-Trejo NA, Santos-González JE. Variables epidemiológicas en la mujer posmenopáusica. *Ginecol Obst Méx*. 1999;67(10):478-83.
23. Shoji T, Takatori E, Saito T, et al. Neoadjuvant chemotherapy using platinum and taxane based regimens for bulky stage Ib2 to IIb non squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(3):657-62.
24. Modarress M, Maghami FQ, Golnavaz M, Behtash N, Mousavi A, Khalili GR. Comparative study of chemoradiation and neoadjuvant chemotherapy effects before radical hysterectomy in stage Ib-IIb bulky cervical cancer and with tumor diameter greater than 4 cm. *Int Gynecol Cancer*. 2005;15(3):483-8.
25. Liu SP, Yang JX, Cao DY, Shen K, Xiang Y, Lang JH. Efficacy of neoadjuvant cisplatin and 5-fluorouracil prior to surgery in FIGO stage Ib2/IIA2 cervical cancer. *Mol Clin Oncol*. 2014;2(2):240-4.
26. Gadducci A, Teti G, Barsotti C, et al. Clinicopathological variables predictive of clinical outcome in patients with FIGO stage Ib2-IIb cervical cancer treated with cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy followed by hysterectomy. *Anticancer Res*. 2010;30(1):201-8.
27. Selvaggi L, Loizzi V, Di Gilio AR, Nardelli C, Cantatore C, Cormio G. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: a 67 patients experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(2):631-7.



ARTÍCULO ORIGINAL

Distribución del cáncer infantil en el Estado de Puebla

María José Muñoz-Pérez^{1,2}, Stephania Casco^{1,2} y Elena Soto-Vega^{1,3*}

¹Centro de Investigación Oncológica Una Nueva Esperanza A.B.P.; ²Facultad de Medicina. Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla; ³Universidad Anáhuac Puebla, Facultad de Medicina, Puebla México

Recibido el 1 de octubre de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017
 Disponible en Internet el 06 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Cáncer pediátrico;
 Puebla

KEY WORDS

Pediatric cancer;
 Puebla

Resumen Introducción: Actualmente, en el mundo actualmente hay alrededor de 360,000 niños con cáncer, muchos de ellos sin seguridad social en países en desarrollo. **Material y métodos:** En el presente estudio se realizó un análisis retrospectivo de expedientes de menores de 21 años en extrema pobreza con cáncer que no cuentan con seguridad social. El propósito principal fue identificar un patrón de distribución geográfica del cáncer infantil en el estado de Puebla, México; así como características sociodemográficas y principales tipos e incidencias. **Resultados:** Se revisaron 406 expedientes en total; los cuatro años fue la edad de mayor diagnóstico, el género predominantemente afectado fue el masculino, la principal neoplasia encontrada fue la leucemia linfoblástica aguda, seguida por los tumores germinales y la leucemia mieloblástica aguda, encontrando además un comportamiento anormal en la histiocitosis. **Conclusiones:** Estos datos sirven a los sistemas de salud para detectar municipios con una mayor incidencia y así crear alertas para un diagnóstico más temprano de la enfermedad y con ello aumentar la supervivencia de los niños. (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abstract Introduction: Nowadays, there are approximately 360,000 children with cancer, many of them without social security in developing countries. In the present study, a retrospective analysis of clinical histories of children under the age of 21 living in extreme poverty with cancer who do not have social security was made. **Material and methods:** The main purpose was to identify a pattern of geographical distribution of pediatric cancer in Puebla, Mexico; as well as sociodemographic data, types and incidences of the disease. **Results:** 406 cases were reviewed; 4 years was the principal age of diagnosis, masculine was the predominant affected gender, the principal type of cancer found was acute lymphoblastic leukemia, followed by germ cell tumors and acute myeloblastic leukemia; an abnormal behavior in histiocytosis was also found. **Conclusions:** These data serve health systems to detect municipalities with a higher incidence and create alerts for earlier diagnosis of the disease and thus increase survival rate of children.

*E-mail para correspondencia: elenasoto_74@hotmail.com (E. Soto-Vega)

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las primeras cinco causas de muerte a nivel mundial; la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que para el año 2030 las defunciones secundarias al cáncer llegarán a representar el 70% de las muertes en los países en desarrollo¹. En el mundo hay aproximadamente 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer y cerca del 3% son niños².

El cáncer infantil es un problema de los países en desarrollo, debido a la alta incidencia y a los limitados recursos de los sistemas de salud, lo que retrasa el diagnóstico e interfiere en el adecuado manejo de estos pacientes. En el año 2012 se estimó una mayor incidencia de cáncer infantil en los países en desarrollo que en los países desarrollados, con una cifra de 147,000 casos/año; también se informó de una mayor tasa de mortalidad, lo que está relacionado con el hecho de que dos terceras partes de los niños y adolescentes con una neoplasia maligna no cuentan con un diagnóstico oportuno y un tratamiento multidisciplinario adecuado³. En México, solo el 20% de esta población cuenta con seguridad social, el resto debe cubrirlo con sus ingresos y, además, gran parte de esta población debe desplazarse de sus comunidades para poder recibir el tratamiento⁴.

El cáncer infantil es la segunda causa de muerte en menores de 20 años. Comprende un grupo de enfermedades con características particulares que las diferencian de la enfermedad de los adultos, como la localización anatómica, el patrón histológico y un comportamiento diferente. Las neoplasias infantiles más comunes son las leucemias (30 a 50%), los linfomas (17.1%) y los tumores del sistema nervioso central (11.9%)⁴.

A pesar de los progresos en el tratamiento y la medicina, el cáncer pediátrico es un problema de salud pública. Fajardo, et al., reportaron que en el periodo entre 1996 - 2007 se registraron un total de 3,238 nuevos casos en tan solo cinco Estados de la República Mexicana; las principales neoplasias registradas fueron leucemia (46.1%), tumores del sistema nervioso central (12.0%) y linfomas (10.8%)⁵. El sistema de salud en México está dividido en sector público y privado; el sector público atiende dos poblaciones, con seguridad social y sin seguridad social a través del seguro popular, esta última es la población más vulnerable socioeconómicamente del país.

En el Estado de Puebla, según datos del último censo de Población del Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI), en el año 2010 se contaron 2,315,923 menores de 20 años de edad. La Secretaría de salud de México reporta un promedio anual de 122 casos de cáncer infantil por millón de habitantes de 0 a 20 años de edad^{2,6}. El Boletín de información de cáncer en niños y adolescentes con cáncer 2008-2012 reporta que en el Estado de Puebla las tres principales neoplasias en menores de 18 años son: leucemias (52%), linfomas y neoplasias reticuloendoteliales (12%), y neoplasias de células germinales (9%)⁷. El propósito de este estudio fue identificar un patrón geográfico del cáncer infantil en el Estado de Puebla, así como algunas características sociodemográficas y clínicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, en el cual se obtuvo los datos sociodemográficos de 406 niños atendidos por la

Fundación Una Nueva Esperanza A.B.P. en Puebla durante el periodo 2005-2010. La Fundación atiende desde 1999 a niños de bajos recursos diagnosticados con cáncer que no cuentan con seguro social; desde su inicio y hasta 2010 su población se ha ido incrementando anualmente, atendiendo a 71 beneficiarios por año, incrementándose del 2010 al 2015 a un total de 110 beneficiarios por año.

Para el análisis se dividió el Estado de Puebla de acuerdo a las siete regiones socioeconómicas manejadas por el Instituto Nacional para el Federalismo y el Desarrollo municipal (INAFED), que en total agrupa a 217 municipios de la siguiente manera: I, Huauchinango/Sierra Norte; II, Teziutlán/Sierra Nororiental; III, Ciudad Serdán; IV, Angelópolis/San Pedro Cholula; V, Valle de Atlixco y Matamoros; VI, Izúcar de Matamoros/Mixteca y VII, Tehuacán/Sierra Negra (Fig. 1). A cada paciente se le ubicó de acuerdo a su municipio en una de estas regiones.

Para calcular la incidencia se utilizaron los datos del censo de población y vivienda del INEGI 2010 y para obtener los datos de población por edad y sexo se hizo la solicitud al INEGI a través del portal de transparencia ciudadana, por lo que solo se pudo analizar la población atendida en la Fundación hasta el 2010.

La incidencia se define como el número de casos nuevos de una enfermedad que se presenta en un periodo específico de tiempo y se calcula con la fórmula: tasa de incidencia = (número de casos x 100,000 o 1,000,000)/población total; la fórmula se aplicó dependiendo del número de habitantes totales de la región. Este dato se utilizó para calcular el número de niños esperados por región económica.

Los datos obtenidos del expediente de cada paciente se registraron en una hoja de cálculo Microsoft Excel 2010.

RESULTADOS

Se determinó la distribución geográfica de los 406 niños con cáncer, asignando a cada uno una región geográfica dentro

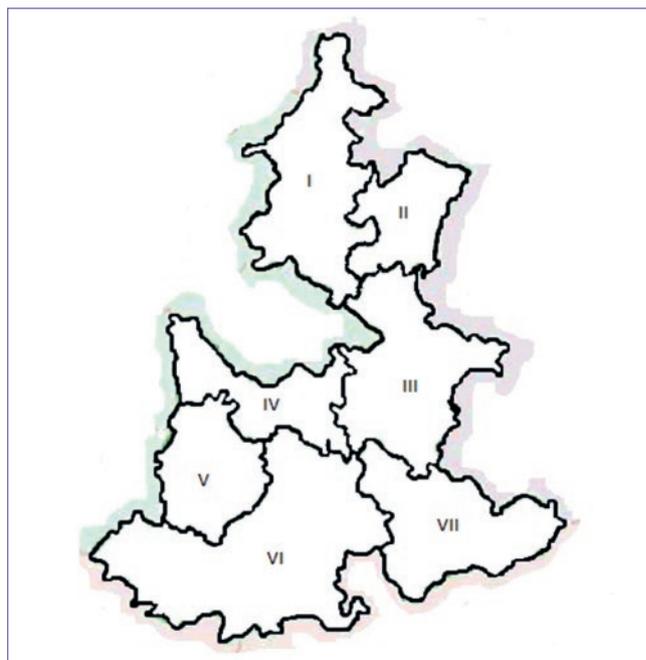


Figura 1. Regiones socioeconómicas del Estado de Puebla de acuerdo con el INAFED.

Tabla 1. Habitantes menores de 20 años, incidencia de neoplasias esperadas y número de menores sin seguridad social atendidos durante cinco años. Incidencia de la población atendida por año en Una Nueva Esperanza (UNE)

Región	Menores de 20 años	Casos esperados al año	Menores atendidos en UNE
I Huauchinango	318,988	39	45 (9.0)
II Teziutlán/Sierra Nororiental	247,234	30	41 (8.2)
III Ciudad Serdán/Chalchicomula de Sesma	310,531	37	57 (11.4)
IV Angelópolis/San Pedro Cholula	1,114,998	136	148 (29.6)
V Valle de Atlixco	171,636	21	27 (5.4)
VI Izúcar de Matamoros/Mixteca	146,063	18	34 (6.8)
VII Tehuacán/Sierra Negra	312,411	38	54 (10.8)
Total	2,621,861	122	406 (81.0)

Tabla 2. Proporción por género de los niños atendidos en el 2010

Región socioeconómica de Puebla	Masculino	Femenino
I Huauchinango	55.56%	44.44%
II Teziutlán/Sierra Nororiental	41.46%	58.54%
III Ciudad Serdán/Chalchicomula de Sesma	52.63%	47.37%
IV Angelópolis/San Pedro Cholula	58.78%	41.22%
V Valle de Atlixco	59.26%	40.74%
VI Izúcar de Matamoros/mixteca	50.00%	50.00%
VII Tehuacán/Sierra Negra	48.13%	51.85%
Total	53.69%	46.31%

del Estado de Puebla. De las siete regiones socioeconómicas, las más pobladas fueron las que tuvieron un mayor número de niños con cáncer, con excepción de la región III (Ciudad Serdán), la cual se encontró como la segunda en porcentaje de niños con cáncer siendo la cuarta en cuanto a población infantil (Tabla 1).

La muestra estaba conformada por un 53.69% niños y un 46.31% de niñas. El cáncer fue más frecuente en el género masculino, sin embargo, en las regiones II (Teziutlán) y VI (Izúcar de Matamoros) ocurre a la inversa (Tabla 2).

El promedio de edad de la muestra fue de 7.73 años \pm 4.89 años, aunque la moda de la población fueron los 4 años (10.10%) al momento del diagnóstico.

La neoplasia más frecuente encontrada en la población infantil del Estado de Puebla fue la leucemia linfoblástica aguda (LLA) (48.02%). La incidencia de la LLA en el Estado de Puebla varía desde el 6.4% (región V, Atlixco) hasta el 69.1% (región IV, Angelópolis/San Pedro Cholula) (Tabla 3). Entre otras neoplasias, en la población se encontraron tumores germinales, leucemia mieloblástica aguda y linfoma de Hodgkin (Tabla 4).

La región VII (Tehuacán/Sierra Negra) mostró un comportamiento anormal en la incidencia de los tumores del sistema nervioso central (astrocitomas, meduloblastomas y ependimomas anaplásicos), ya que estos ocupan el segundo lugar en incidencia (1.3%) de las neoplasias de esa región, con un total de 7.4% de los niños con cáncer de esta región. Por otro lado, en la región V (Valle de Atlixco y Matamoros)

no se detectaron niños con tumores del sistema nervioso central.

La histiocitosis se presenta dentro de los cinco primeros tipos de cáncer en tres regiones del estado (II, Teziutlán/Sierra Nororiental; VI, Izúcar de Matamoros/Mixteca y VII, Tehuacán/Sierra Negra), con tasas de incidencia de 0.8, 0.7 y 0.6% respectivamente.

DISCUSIÓN

El Estado de Puebla tiene una geografía muy variada y es atravesado por las principales cadenas montañosas del país, por lo que al analizarlo por regiones económicas se agrupan los municipios con características similares en su orografía. En un estudio publicado en 2007 por Fajardo, et al., que incluyó 2,663 menores de 15 años de once estados de la república mexicana, la LLA fue el principal padecimiento oncológico, con una incidencia entre 28.2 y 74.2%^{5,8}. Puebla presentaba una incidencia en este estudio de 72.9 en leucemias; sin embargo, en el presente estudio los resultados difieren en cuanto a la incidencia, obteniéndose un 8.6% en las siete regiones del Estado. La población que se evaluó en este estudio tiene características diferentes, al ser una población pobre que no cuenta con seguridad social. La incidencia de LLA en el Estado de Puebla varió según la región entre 6.9 y 69.1%, siendo la capital del Estado la que tiene la mayor incidencia^{5,8}.

En contraste con lo reportado en la literatura estadounidense, en donde describen que la mayor incidencia de LLA es entre los dos y los tres años de edad, en el presente estudio se encontró que en la población estudiada la principal edad de diagnóstico fueron los cuatro años. El perfil epidemiológico de cáncer en niños y adolescentes en México de la Secretaría de salud en 2011 señala que el principal rango de edad para el diagnóstico de cáncer comprende de los 10 y los 14 años, seguido por el grupo de 5 a 9 años. Sin embargo, entre los grupos analizados en este estudio el rango de 0 a 4 años ($n = 133$) ocupa el primer lugar, mientras que el grupo de 10 a 14 años ($n = 104$) ocupa el tercer lugar. Es importante mencionar que los tumores del sistema nervioso central, ubicados en el estudio de Fajardo como la segunda causa de neoplasias infantiles, en nuestra población se situó como la sexta causa de cáncer infantil^{5,8}.

La histiocitosis se ubica entre los primeros cinco tipos de neoplasia más común en tres regiones de Puebla (II, Teziut-

Tabla 3. Principales neoplasias encontradas por región socioeconómica

Región	Media de edad con DE	Principales neoplasias encontradas	Porcentaje	Incidencia
I Huahuchinango	7.2 ± 4.7	1. LLA 2. LMA 3. Linfoma no Hodgkin 4. Rbdomiosarcomas, linfoma de Hodgkin y tumores germinales	52.27% 9.09% 6.82% 4.55% c/u	7.21 1.25 0.94 0.63 c/u
II Teziutlán/Sierra Nororiental	8 ± 4.9	1. LLA 2. Tumor de Wilms, tumores germinales 3. LM 4. Linfoma de Hodgkin, histiocitosis 5. Osteosarcoma, retinoblastoma, tumores en SNC, sarcomas	41.46% 7.32% c/u 4.88% c/u 2.44% c/u	6.90 1.2 c/u 0.8 c/u 0.4 c/u
III Ciudad Serdán/ Chalchicomula de Sesma	8.2 años ± 5.7	1. LLA 2. LMA, linfoma no Hodgkin 3. Histiocitosis, tumores germinales 4. Leucemia híbrida, linfoma de Hodgkin, tumor de Wilms, osteosarcoma y retinoblastoma	39.66% 6.90% c/u 3.45% c/u 1.72% c/u	7.4 1.3 c/u 0.6 c/u 0.3 c/u
IV Angelópolis/San Pedro Cholula	8.1 años ± 5.1	1. LLA 2. Tumores germinales 3. Tumor de Wilms 4. LMA	52.38% 7.48% 4.08% 3.4%	69.1 9.9 5.4 4.5
V Valle de Atlixco	7.8 años ± 5.8	1. LLA 2. Linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, tumor de Wilms y tumores germinales 3. LMA, sarcomas en abdomen, sarcoma de Ewing y condrosarcomas 4. Neoplasias no identificadas	40.74% 7.41% c/u 3.70% c/u 11.11%	6.4 1.2 0.6 ---
VI Izúcar de Matamoros/ Mixteca	7.7 años ± 5.4	1. LLA 2. Linfoma de Hodgkin 3. Tumores germinales 4. Tumores del SNC	41.18% 11.76% 8.82% 5.88%	9.6 2.7 2.1 1.4
VII Tehuacán/Sierra Negra	8.3 años ± 5.1	1. LLA 2. Tumores del SNC 3. LMA, histiocitosis, retinoblastoma 4. Leucemia híbrida, tumor de Wilms, rbdomiosarcoma, osteosarcoma, hepatoblastoma y sarcoma de Ewing	53.70% 7.41% 3.7% c/u 1.85% c/u	9.3 1.3 0.6 0.3

LLA: Leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloblástica aguda.

Tabla 4. Porcentaje de los principales tumores que se presentan en el Estado de Puebla en la población estudiada de 1999 a 2010

Neoplasia	N	Porcentaje
Leucemia linfoblástica aguda	195	48.02%
Tumores germinales	23	5.66%
Leucemia mieloblástica aguda	18	4.43%
Linfoma de Hodgkin	15	3.69%
Tumor de Wilms	14	3.44%
Linfoma no Hodgkin	8	1.97%
Tumores del sistema nervioso central	8	1.97%
Osteosarcoma	5	1.23%

lán/Sierra Nororiental; III, Ciudad Serdán y VI, Izúcar de Matamoros/Mixteca)². Este es un dato que debe estudiarse

más a fondo ya que esta no es una neoplasia frecuente en la población infantil².

CONCLUSION

El diagnóstico oportuno del cáncer es una pieza fundamental en la supervivencia del paciente, pues mientras más rápido se detecte, más aumenta la probabilidad de curación. En México, los datos epidemiológicos sobre la distribución del cáncer infantil son aún limitados. Los datos obtenidos en el presente estudio servirán a los sistemas de salud y a los médicos en general para detectar municipios con una mayor incidencia de cáncer y así se podrán crear alertas para un diagnóstico más temprano de la enfermedad y, por ende, aumentar la supervivencia de los niños. Además, contribuirán al enriquecimiento de las bases de datos sobre la epidemiología del cáncer en el país.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del presente manuscrito declaran que no existe ningún interés económico por la publicación de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Itriago L, Silva N, Cortes G. Cáncer en Chile y el mundo: una mirada epidemiológica, presente y futuro. *Rev Med Clin Condes*. 2013;24(4):531-52.
2. Secretaría Nacional de Vigilancia Epidemiológica/Dirección General de Epidemiología/Secretaría de Salud, México. Perfil epidemiológico de Cáncer en niños y adolescentes en México. Junio 2011.
3. Rivera-Luna R, Shalkow-Klinovstein J, Velasco-Hidalgo L, et al. Descriptive Epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. *BMC Cancer*. 2014,14:790.
4. SINAVE, C. E. OROZCO-MAGDALENO *Hig. Sanid. Ambient*
5. Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Palma-Padilla V, Carreón-Cruz R, Mejía-Aranguré JM. Incidencia general y específica de cáncer en niños derechohabientes del IMSS. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2007;45(6):579-92.
6. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. Resultados Censo de Población y Vivienda 2010 México [base de datos en línea]. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/ccpv/cpv2010/Default.aspx>
7. Secretaría de Salud, México 2014. Boletín de información de cáncer en niñas(os) y adolescentes con cáncer 2008 a 2012. Disponible en: <http://censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/cancer/BoletinNacionalCancer2014.pdf>
8. Allende-López A, Fajardo-Gutiérrez A. Historia del registro de cáncer en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011;49(Supl. 1):S27-32.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



ARTÍCULO ORIGINAL

Estado nutricional y toxicidad asociada a quimioterapia en pacientes con cáncer cervicouterino

Emigdio Jaimes-Alpízar^{1,3,*}, Eva María Gómez-García², Mario Ángel Rosas-Sánchez³,
Diana Yolanda Reyes-Barretero^{1,3} y Marlid Cruz-Ramos²

¹Servicio de Nutrición Clínica; ²Servicio de Oncología Médica. Centro Oncológico Estatal, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, Estado de México, México; ³Facultad de Medicina Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México

Recibido el 5 de julio de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 06 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Desnutrición;
Quimioterapia;
Estado nutricional;
Cáncer

KEY WORDS

Malnutrition;
Chemotherapy

Resumen Introducción: El cáncer cervicouterino (CaCu) es un problema de salud pública, constituye la segunda causa de cáncer más común en México y la tercera causa de muerte en todo el mundo. La desnutrición en el paciente con cáncer está presente en el 80-90% de los casos de enfermedad avanzada. **Objetivo:** Analizar la relación del estado nutricional de las pacientes con CaCu estadio clínico IV y recurrente con la toxicidad asociada al tratamiento con quimioterapia paliativa. **Material y métodos:** Estudio de tipo prospectivo, observacional y descriptivo. Se reclutaron pacientes con CaCu estadio clínico IV y recurrente en quimioterapia paliativa; se evaluó el estado nutricional previo al tratamiento y su relación con la toxicidad. Se buscaron asociaciones entre variables cualitativas mediante correlación de Spearman y se buscaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) para variables dicotómicas mediante el uso de la prueba exacta de Fisher. **Resultados:** Se incluyeron 17 pacientes, de las cuales cinco (29.4%) presentaron estado nutricional normal, ocho (47%), desnutrición moderada y cuatro (23.5%), desnutrición severa. Se encontró una correlación positiva entre el grado de desnutrición y la presencia de diarrea ($r_s = 0.626$), náuseas ($r_s = 0.556$) e hipoalbuminemia ($r_s = 0.559$). **Conclusiones:** El estado nutricional previo a la quimioterapia es de suma importancia, como se demostró, un estado de desnutrición implica una mayor toxicidad por el tratamiento, lo que conlleva a un aumento en la desnutrición en la siguiente sesión de quimioterapia y reingresos hospitalarios. (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abstract Introduction: Cervical cancer is a public health problem, it is the second leading cause of cancer most common in Mexico and the third cause of death worldwide. malnutrition in the patient with cancer is present in 80-90% of cases of advanced disease. **Objective:** Analyze the relationship of nutritional status of patients with cervical cancer stage IV and recurrent clinical toxicity associated with treatment with palliative chemotherapy. **Material and methods:** Study type prospective, observational and descriptive. Patients were recruited with clinical stage IV

*E-mail para correspondencia: emigdio.jaimes@yahoo.com (E. Jaimes-Alpízar)

cervical cancer and recurrent in palliative chemotherapy, nutritional status and its relation to toxicity was evaluated. Associations between categorical variables were sought by qualitative Spearman correlation and statistically significant differences for dichotomous variables were sought by using exact Fisher test. **Results:** 17 patients were included thereof 5 patients (29.4%) had normal nutritional status, 8 patients (47%) moderate malnutrition and 4 patients (23.5%) severe malnutrition. A positive correlation between the degree of malnutrition and the presence of diarrhea ($\rho = 0.626$), nausea ($\rho = 0.556$) and hypoalbuminemia ($\rho = 0.559$) was found. **Conclusion:** Prior to chemotherapy the nutritional status is important, malnutrition implies greater toxicity on the treatment leading to an increase in malnutrition in the next session of chemotherapy and readmissions.

INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino (CaCu) es un problema de salud pública, representa la segunda causa de cáncer más común en México y la tercera causa de muerte en todo el mundo. Constituyó el 9% (529,800) del total de nuevos casos de cáncer y el 8% (275,100) del total de muertes de mujeres por cáncer en el 2008. Desafortunadamente, afecta principalmente a mujeres con desventaja económica, social y cultural y, por ende, es mucho más común en países en vías de desarrollo, donde tiene una incidencia o prevalencia del 85%¹. Entre los factores de riesgo asociados a este cáncer se encuentran la edad, la infección por virus del papiloma humano, múltiples parejas sexuales, paridad vaginal y nivel socioeconómico bajo, entre otros². El CaCu se estadia actualmente de acuerdo a las directrices de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)³, según las cuales la enfermedad avanzada o metastásica se considera EC IVb, recurrente o persistente, y en estas pacientes la probabilidad de supervivencia oscila entre un 15 y un 30%⁴. Los quimioterapéuticos más utilizados para el tratamiento del CaCu son la hidroxiurea, el cisplatino, el 5-fluorouracilo, el carboplatino, el oxaliplatino, la mitomicina C, la epirubicina, el topotecán y el irinotecán, entre otros⁵. En la enfermedad metastásica (EC IVb), el tratamiento indicado se basa en diferentes esquemas de quimioterapia utilizando cisplatino, carboplatino y paclitaxel⁴. La desnutrición es un problema frecuente en los pacientes oncológicos, está presente en un 15- 20% en el momento del diagnóstico del tumor y hasta en el 80-90% de los casos de enfermedad avanzada^{6,7}. Un estado de desnutrición se asocia a una menor respuesta a la quimioterapia y a una peor tolerancia (aumento de la toxicidad), debido a que en este cuadro clínico existe disminución de proteínas circulantes, lo que impide una adecuada unión de los fármacos a estas, alterándose sus periodos de semivida y sus características farmacocinéticas⁸. La aparición de los síntomas depende de factores como el tipo de fármaco empleado, la dosis y la duración del tratamiento, así como de la susceptibilidad individual de cada paciente, en la que influye el estado clínico y nutricional previo⁹. Dentro de los síntomas más comunes se encuentra la diarrea, que dependiendo del grado de severidad puede ocasionar incluso interrupción del tratamiento¹⁰. Toda intervención nutricional debe empezar por una valoración nutricional apropiada al paciente¹¹, cuyo objetivo es la identificación de pacientes con desnutrición o riesgo de padecerla en algún momento de su evolución. Esta identificación permite una adecuada monitorización para poder prevenir y/o tratar la desnutrición y reducir los efectos adversos al tratamiento antitumoral y mejorar la calidad de vida¹². Por tal motivo es importante que la evaluación del estado de nutrición se lleve a cabo

desde el inicio o durante el curso del tratamiento. La evaluación global subjetiva del estado de nutrición generada por el paciente (EGS-GP) es una herramienta rápida y fiable que permite identificar a pacientes cuando cursan con desnutrición o que corren el riesgo de desnutrirse¹³. Este método de valoración nutricional ha sido aceptado por diversas sociedades internacionales de oncología y nutrición, como la American Dietetic Association y The Clinical Guide to Oncology Nutrition¹⁴, y en España, con modificaciones de la Sociedad Española de Nutrición Básica y Aplicada (SENBA)^{15,16,17}. El objetivo del presente estudio es analizar la relación del estado nutricional de las pacientes con CaCu EC IV con la toxicidad asociada al tratamiento con quimioterapia paliativa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de tipo prospectivo, observacional y descriptivo, en el que se seleccionaron pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de CaCu estadio clínico IV y recurrente que recibieron quimioterapia paliativa. Se evaluó y registró su estado nutricional, mediante la valoración global subjetiva de la paciente, así como la toxicidad (valorando: náuseas, vómitos, diarrea, leucopenia, linfopenia, neutropenia e hipoalbuminemia mediante los criterios del CTCAE V 4.03) en el siguiente ciclo de quimioterapia. Se buscaron asociaciones entre variables cualitativas mediante la correlación de Spearman y se buscaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) para variables dicotómicas mediante el uso de la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se incluyó un total de 17 pacientes, de las cuales cuatro (23.5%) son derechohabientes del ISSEMyM y 13 (76.47%) pacientes de Seguro Popular; la media de edad fue de 56.1 años \pm 12.75. Del total de pacientes, cinco (29.4%) presentó estado nutricional normal, ocho (47%) desnutrición moderada y cuatro (23.5%) desnutrición severa.

Se buscaron asociaciones entre el estado nutricional (variable independiente) y las variables náuseas, vómitos, diarrea, leucopenia, linfopenia, neutropenia e hipoalbuminemia (variables dependientes) mediante el cálculo de un coeficiente de correlación de Spearman (r_s) para variables cualitativas. De modo que fue necesario categorizar el estado nutricional en normal, desnutrición moderada y desnutrición severa, mientras que las variables náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, leucopenia, linfopenia, neutropenia e hipoalbuminemia fueron categorizadas en grados 1, 2 y 3.

Posteriormente a la categorización de las variables, se obtuvo el coeficiente de correlación de Spearman para determinar las correlaciones entre la variable dependiente y las independientes, y la magnitud de la asociación se categorizó de acuerdo al valor del coeficiente en: correlación nula ($r_s = 0-0.19$), baja ($r_s = 0.20-0.39$), moderada ($r_s = 0.4-0.59$), buena ($r_s = 0.60-0.79$) y muy buena ($r_s = 0.80-1.0$), dándose una correlación positiva (directa) cuando el valor del coeficiente r_s es positivo y negativa (inversa) cuando el valor del coeficiente es negativo.

Se encontró una correlación positiva y moderada entre el grado de desnutrición y la presencia de diarrea ($r_s = 0.626$), náuseas ($r_s = 0.556$) e hipoalbuminemia ($r_s = 0.559$) y una correlación baja pero positiva entre el grado de desnutrición con la presencia de vómitos ($r_s = 0.242$), leucopenia ($r_s = 0.267$) y linfopenia ($r_s = 0.262$), respectivamente (Tabla 1).

Una vez identificados aquellos factores cuya presencia parece estar asociada al grado de desnutrición en las pacientes estudiadas, fue necesario convertir nuestras variables dependientes en dicotómicas (presente/ausente) para buscar si estas asociaciones resultan estadísticamente significativas ($p < 0.05$) mediante una prueba exacta de Fisher, ya que dado el pequeño tamaño de la muestra no era posible el análisis de asociaciones entre distintos grados de cada variable.

De los resultados obtenidos, solo destaca que la desnutrición se asoció a la presencia de hipoalbuminemia de manera significativa ($p = 0.04$), con un RR: 2.4 (IC 95%: 1.22-4.68), pues no se registraron casos de hipoalbuminemia en las pacientes con estado nutricional normal y el 58% de las pacientes con algún grado de desnutrición presentaron hipoalbuminemia. El resto de las posibles asociaciones no resultaron estadísticamente significativas (Tabla 2). De acuerdo con los resultados obtenidos, la presencia de náuseas y diarrea está asociada directamente con la presencia de desnutrición y estos síntomas se agravan conforme se agrava el estado de desnutrición, pues en ambos casos los coeficientes r_s hallados estuvieron en el rango 0.5-0.6; sin embargo, estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas cuando dicotomizamos dichas variables.

Finalmente, de todas las variables dependientes estudiadas, solo la hipoalbuminemia mostró una incidencia significativamente mayor en las pacientes con desnutrición (RR: 2.4; IC 95%: 1.22-4.68; $p = 0.04$), y el grado de hipoalbumi-

nemia tiene una relación directa y positiva con el grado de desnutrición ($r_s = 0.559$).

Está descrito que un estado de desnutrición disminuye la respuesta a la quimioterapia y aumenta la toxicidad^{7,10,13}, sin embargo, en la población estudiada no existe evidencia con la que contrastar los resultados del estado nutricional y su respuesta al tratamiento.

CONCLUSIONES

La desnutrición tiene una prevalencia alta en este grupo de pacientes (70.1%); el diagnóstico de CaCu se realiza mayoritariamente en pacientes provenientes del Seguro Popular, que dadas sus condiciones socioeconómicas presentan un riesgo elevado de sufrir algún grado de desnutrición. Como se observó, un estado de desnutrición se asocia a la presencia de diarrea, náuseas e hipoalbuminemia; lo que se traduce en que la mayoría de las pacientes con desnutrición requieran hospitalización posquimioterapia, lo que a su vez conlleva más costos hospitalarios.

La presencia de desnutrición, independientemente del grado de severidad previa al tratamiento, aumenta el riesgo de desnutrición proteínica en el siguiente ciclo de quimioterapia. Como se mencionó, esta situación reduce la eficacia del tratamiento, por lo que en el siguiente ciclo de quimioterapia la respuesta y la toxicidad se verán más afectadas.

Tabla 2. Tabla de contingencia para estado nutricional y presencia de náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, leucopenia, linfopenia, neutropenia e hipoalbuminemia

Estado nutricional	Presente n (%)	Ausente n (%)	p*
	Náuseas		0.101
Normal	1 (5.9%)	4 (23.5%)	
Desnutrición	9 (52.9%)	3 (17.6%)	
	Vómitos		0.515
Normal	0 (0%)	5 (29.4%)	
Desnutrición	3 (17.6%)	9 (52.9%)	
	Diarrea		0.261
Normal	0 (0%)	5 (29.4%)	
Desnutrición	4 (23.5%)	8 (47.1%)	
	Leucopenia		1.00
Normal	0 (0%)	5 (29.4%)	
Desnutrición	2 (11.8%)	10 (58.8%)	
	Linfopenia		0.60
Normal	1 (5.9%)	4 (23.5%)	
Desnutrición	5 (29.4%)	7 (41.2%)	
	Neutropenia		1.00
Normal	1 (5.9%)	4 (23.5%)	
Desnutrición	4 (23.5%)	8 (47.1%)	
	Hipoalbuminemia		0.04
Normal	0 (0%)	5 (29.4%)	
Desnutrición	7 (41.2%)	5 (29.4%)	

*El umbral de significación para la prueba exacta de Fisher se fijó en $p = 0.05$ ($p < 0.05$, significativo).

Tabla 1. Coeficiente de correlación r_s para el estado nutricional (normal, desnutrición moderada o desnutrición grave) vs. náuseas, vómitos, diarrea, leucocitopenia, linfocitopenia, neutropenia e hipoalbuminemia

Variable	Coeficiente r_s
Náuseas	0.556
Vómitos	0.242
Diarrea	0.626
Leucopenia	0.267
Linfopenia	0.262
Neutropenia	0.107
Hipoalbuminemia	0.559

AGRADECIMIENTOS

A las autoridades del Centro Oncológico Estatal ISSEMyM por la autorización del presente estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(1):9-29.
2. Tirado-Gómez LL, Mohar-Betancourt A, López-Cervantes M, García-Carrancá A, Franco-Marina F, Borges G. Factores de riesgo de cáncer cervicouterino invasor en mujeres mexicanas. *Salud Publica Méx.* 2005;47(5):342-50.
3. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):107-8.
4. Dueñas-González A, Cetina L, Coronel J, Martínez-Baños D. Pharmacotherapy options for locally advanced and advanced cervical cancer. *Drugs.* 2010;70(4):403-32.
5. Cetina L. Radiosensibilizantes en cáncer cervicouterino. *Cancerología.* 2006;1:4-29.
6. Fernández López MT, Saenz Fernández CA, De Sás Prada MA, et al. Desnutrición en pacientes con cáncer; una experiencia de cuatro años. *Nutr Hosp.* 2013;28(2):372-81.
7. Cid Conde L, Fernández López T, Neira Blanco P, Arias Delgado J, Varela Correa JJ, Gómez Lorenzo FF. Prevalencia de desnutrición en pacientes con neoplasia digestiva previa cirugía. *Nutr Hosp.* 2008;23(1):46-53.
8. Murry DJ, Riva L, Poplack DG. Impact of nutrition on pharmacokinetics of antineoplastic agents. *Int J Cancer Suppl.* 1998;11:48-51.
9. García-Luna PP, Parejo Campos J, Pereira Cunill L. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr Hosp.* 2006;21(Supl. 3):10-6.
10. Stringer MA, Gibson RJ, Logan MR, et al. Chemotherapy-induced diarrhea is associated with changes in the luminal environment in the DA rat. *Exp Biol Med (Maywood).* 2007;232(1):96-106.
11. Cerezo L. Diagnóstico del estado nutricional y su impacto en el tratamiento del cáncer. *Oncología (Barc.).* 2005;28(3):23-8.
12. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr.* 2006;25(2):245-59.
13. Martínez Roque VR. Valoración del estado de nutrición en el paciente con cáncer. *Cancerología.* 2007;2:315-26.
14. Ottery FD. Patient-Generated Subjective Global Assessment. En: McCallum PD, Polisea CG, editores. *The Clinical Guide to Oncology Nutrition.* Chicago: The American Dietetic Association; 2000.
15. McCallum PD, Polisea CG (eds.). *The Clinical Guide to Oncology Nutrition.* Chicago: The American Dietetic Association, 2000.
16. Marín Caro MM, Gómez Candela C, Castillo Rabaneda R, et al. Evaluación del riesgo nutricional e instauración de soporte nutricional en pacientes oncológicos, según el protocolo del grupo español de Nutrición y Cáncer. *Nutr Hosp.* 2008;23(5):458-68.
17. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Nutrición Básica y Aplicada (SENBA). Valoración Nutricional. En: Gómez Candela C, editor. *Pacientes neoplásicos adultos en intervención nutricional en el paciente oncológico adulto.* Barcelona: Glosa S.L.; 2003. pp. 35-43.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Angiogenesis y hemostasia en cáncer colorrectal

Samuel Agredano-Pérez¹, Ignacio Mariscal-Ramírez¹, Carlos Ronquillo-Carreón¹,
Tomas Pineda-Razo¹, Arnulfo H. Nava-Zavala^{2,3} y Benjamín Rubio-Jurado^{2,4,5*}

¹Servicio de Oncología; ²Unidad de Investigación Biomedica 02. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México; ³Programa Internacional de la Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan, Jalisco, México; ⁴Servicio de Hematología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México; ⁵Extensión, Consulting and Research Division, Universidad de Monterrey, Col. Jesús M. Garza., San Pedro Garza García, N.L., México

Recibido el 20 de abril de 2016, aceptado el 25 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 06 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Angiogenesis;
Cáncer colorrectal;
Estado protrombótico;
Pronóstico;
Trombosis;
Factor de crecimiento
endotelial vascular
(VEGF)

Resumen Mundialmente, el cáncer colorrectal representa la tercera causa de muerte en hombres y la segunda causa de muerte en mujeres, con cerca de 1.2 millones de casos nuevos diagnosticados y 600,000 muertes estimadas. Una proporción importante de pacientes son diagnosticados con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. La neoangiogenesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los existentes, los cuales juegan un papel importante en la progresión y crecimiento tumoral. Se han identificado factores relacionados con el crecimiento endotelial, entre ellos el factor de crecimiento endotelial vascular. Diversos estudios han demostrado la participación en el desarrollo angiogénico tumoral de la activación de los sistemas de la coagulación y fibrinólisis. Algunos de estos factores son el factor von Willebrand, el fibrinógeno, el activador del plasminógeno de tipo I, su inhibidor y su receptor, además del dímero D y las plaquetas. Se considera que las concentraciones séricas de estas proteínas son factores predictivos de respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad y supervivencia. La interacción entre las células tumorales, la angiogenesis y la activación de la coagulación es una retroalimentación positiva. Las estrategias que interfieran en esta relación pueden prevenir o tratar el cáncer, como el uso de quimioterapia en combinación con nuevos agentes específicos de diana. Además, el papel de los anticoagulantes o antiplaquetarios en el tratamiento del cáncer aún no se ha determinado. (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

KEY WORDS

Angiogenesis;
Colorectal cancer;
Prothrombotic state;

Abstract Worldwide, colorectal cancer is the third cause of death in men and the second leading cause of death in women, with about 1.2 million new cases diagnosed and 600,000 estimated deaths. A significant proportion of patients are diagnosed with metastatic disease at diagnosis. Angiogenesis is the formation of new blood vessels from existing ones, which play an important role in tumor growth and progression. Factors related to endothelial growth, including vascular endothelial growth factor, have been identified. Several studies have shown the

*E-mail para correspondencia: rubio@oncologia.org.mx (B. Rubio-Jurado)

doi:10.24875/j.gamo.M17000058

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/>).

Prognosis;
Thrombosis;
Vascular endothelial
growth factor (VEGF)

participation in the development of tumor angiogenic activation of coagulation and fibrinolysis systems. Some of these factors are the von Willebrand factor, fibrinogen, plasminogen from type I, its inhibitor and its receptor activator, also the D-Dimer and platelet. Serum concentrations of these proteins are considered predictors of response to treatment, progression of disease and survival. The interaction between tumor cells, angiogenesis and the activation of the coagulation is a positive feedback, strategies that will interfere with this relationship can prevent or treat cancer, such as the use of chemotherapy in combination with new specific target-agents; besides, the role of anticoagulants or antiplatelet agents in the treatment of cancer remains to be determined.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es un problema de salud pública, el 15% de los pacientes presenta metástasis al momento del diagnóstico y un 50% inicialmente con enfermedad localizada presentará metástasis a pesar del tratamiento utilizado. Es importante disponer de técnicas poco invasivas que permitan conocer el pronóstico de supervivencia de los pacientes con CCR, así como su respuesta a tratamiento¹. El CCR representa la cuarta neoplasia maligna en frecuencia y la segunda causa de muerte en EE.UU. En el 2013, se registraron 96,830 casos nuevos de cáncer de colon, 40,000 casos de cáncer de recto y 50,310 defunciones por estos. La incidencia y mortalidad ha disminuido como resultado de la prevención y el diagnóstico temprano². Algunos factores que se ha relacionado con una menor incidencia CCR son el índice de masa corporal bajo y el ejercicio; una mayor incidencia se ha relacionado con pólipos, neoplásicos; dieta elevada en grasas, escaso consumo de fibra y gran aporte calórico; enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa crónica, enfermedad de Crohn); factores genéticos (síndrome de Lynch, poliposis adenomatosa familiar); tabaquismo y antecedentes personales o familiares de cáncer en otras localizaciones anatómicas (mama, endometrio, ovario).

La localización de CCR se distribuye de la siguiente forma: un 60% de los casos en colon izquierdo, un 30% en colon derecho y el resto en el recto. Las manifestaciones clínicas se relacionan con el tamaño y la localización del tumor. En el colon derecho, las lesiones suelen ser asintomáticas y posteriormente presentan dolor, hemorragia y anemia. En el colon izquierdo suelen producir cambios en el hábito intestinal, hemorragia, dolor, disminución del calibre de las heces y obstrucción. El 40-70% de los casos presentan afección en ganglios linfáticos regionales y las metástasis más frecuentes son en hígado, peritoneo y pulmón³.

El CCR se estadia mediante el sistema TNM⁴. El estadio es el factor pronóstico más importante, y algunas características que influyen sobre la supervivencia son el grado histológico, la localización anatómica, la obstrucción y la perforación al momento del diagnóstico⁵. La Sociedad Americana de Oncología Clínica recomienda la detección sistemática del antígeno carcinoembrionario (ACE) como medio para identificar la recidiva temprana.

El tratamiento quirúrgico es potencialmente curativo en el CCR. Mediante colectomía y resección en bloque de ganglios locorreionales, en paciente sin metástasis, una cirugía completa puede ser curativa⁶.

Los pacientes con enfermedad etapa clínica I no requieren terapia adyuvante⁷. En el CCR, se recomienda quimioterapia adyuvante en las siguientes condiciones:

- Pacientes con enfermedad en etapa clínica II de bajo riesgo pueden mantenerse en observación, o recibir

tratamiento con capecitabina o 5-fluorouracilo/leucovorina.

- Pacientes con enfermedad en etapa clínica II de alto riesgo, aquellos con pobre pronóstico: tumores T4 (etapa clínica IIB/IIC); pobre diferenciación histológica, invasión linfovascular, invasión perineural, obstrucción intestinal; lesiones con perforación, márgenes positivos o inadecuada muestra ganglionar (< 12 ganglios linfáticos), pueden recibir 5-fluorouracilo/leucovorina, oxilaplatino, ácido folínico/fluorouracilo/oxaplatino (FOLFOX), capecitabina/oxaliplatino (CapeOx) o 5-fluorouracilo/leucovorina/oxaliplatino (FLOX)⁷.
- Para pacientes con enfermedad en etapa clínica III, se recomienda seis meses de quimioterapia. Pueden recibir FOLFOX o CapeOx, FLOX, capecitabina en monoterapia o 5-fluorouracilo/leucovorina en quienes se contraindica el oxaliplatino⁸.

Del 60% de los pacientes con CCR que presentarán metástasis, un 80% tienen enfermedad hepática irreseccable; la enfermedad hepática es la causa más frecuente de muerte en estos pacientes. Su tratamiento incluye quimioterapia sistémica. La quimioterapia preoperatoria proporciona tratamiento temprano de la enfermedad micrometastásica, permite determinar la sensibilidad a la quimioterapia. El tratamiento incluye: 5-fluorouracilo/leucovorina, capecitabina, irinotecán, oxaliplatino, bevacizumab, cetuximab, panitumumab y regorafenib⁹.

LA IMPORTANCIA DE LA ANGIOGÉNESIS EN EL CÁNCER

Para mantener el crecimiento tumoral se requiere un aporte suficiente de nutrientes que se logra mediante la angiogénesis, esta consiste en la formación de nuevos vasos a partir de los ya existentes¹⁰.

Los vasos sanguíneos se mantienen en reposo celular, pero tienen la capacidad de dividirse en respuesta a los estímulos y generar neoangiogénesis. Las moléculas reguladoras positivas de la angiogénesis son el factor de crecimiento vascular endotelial (VEFG), el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento transformante, las metaloproteasas de la matriz (MMP), el factor de necrosis tumoral y las angiopoietinas. Algunos inhibidores endógenos de la angiogénesis son el interferón, las interleucinas, los inhibidores tisulares de MMP, las angiostatinas y las endostatinas¹¹. El proceso biológico de la angiogénesis se inicia cuando se presenta estrés hipóxico en la célula tumoral y esta activa

la transcripción del factor inducible por hipoxia-1 bis, que promueve la expresión del VEGF. El VEGF secretado se une a su receptor en la superficie de las células endoteliales y además aumenta la expresión de MMP en las células tumorales. Esto genera el proceso de la angiogénesis y desencadena el crecimiento de células endoteliales, su proliferación y migración¹⁰.

Se pueden distinguir cuatro etapas subsecuentes a la activación de las células endoteliales: 1) degradación de la membrana basal y la matriz extracelular por enzimas proteolíticas; 2) proliferación de células endoteliales; 3) retracción de los pericitos y migración de las células endoteliales, que constituyen cordones celulares sólidos y 4) formación de nuevos vasos, anastomosándose con vasos preexistentes^{12,13}. Con la formación de cordones, la célula endotelial que se encuentra en el sitio de avance navega por el entorno del estroma y por detrás presiona al grupo de células endoteliales en proliferación, este avance a través del estroma conecta con otros neovasos (se ha documentado mediante microscopia confocal el aspecto dinámico de esta célula-punta). Existe una intercomunicación entre la angiogénesis y la matriz extracelular, células endoteliales producen señales paracrinias solubles e insolubles que modulan y dirigen el crecimiento, y la matriz proporciona un ambiente biomecánico de estabilidad que favorece el crecimiento y la morfología de los nuevos vasos¹⁴. En la angiogénesis tumoral, las células endoteliales se activan por factores angiogénicos de origen tumoral (autocrino) y por células del estroma tumoral (mastocitos, fibroblastos, macrófagos) que son reclutadas por quimiotaxis tumoral, además de factores angiogénicos secuestrados en la matriz extracelular (paracrinosa)¹². El proceso angiogénico se encuentra regulado por factores activadores e inhibidores, entre los cuales existe un estado de equilibrio, que puede alterarse en condiciones fisiológicas o patológicas¹⁵. Las células tumorales alteran este equilibrio angiogénico, el balance de pro y antiangiogénicos, permitiendo la puesta en marcha del «interruptor angiogénico», desencadenado por la hipoxia tumoral y la activación de oncogenes, que facilitaría la angiogénesis por aumento de los activadores o pérdida de genes supresores que disminuiría los inhibidores¹⁶.

En modelos experimentales, algunos oncogenes (*v-Ha-ras*, *v-Raf*, *K-ras*) estimulan la angiogénesis induciendo la formación de VEGF y reduciendo la trombospondina 1, un potente inhibidor de la angiogénesis; la pérdida del p53 produce una disminución de la trombospondina 1 y un aumento del VEGF. La presencia de oncogenes y la pérdida del p53 se traducirían en una desviación de las células tumorales hacia un fenotipo angiogénico. La adquisición de este fenotipo angiogénico tiene lugar en etapas tempranas del desarrollo tumoral¹⁶. El proceso biológico del cáncer se inicia con la pérdida del control de la proliferación celular, dando origen a un carcinoma *in situ*. Folkman, et al. demostraron que los tumores sólidos no pueden continuar su crecimiento más de 2-3 mm de diámetro sin inducir su propia vasculatura¹². El carcinoma *in situ* puede adquirir un fenotipo angiogénico que induce la formación de nuevos capilares y comienza a invadir el tejido próximo, este fenotipo angiogénico puede ser adquirido por una alta producción de factores de crecimiento o por una baja expresión de moduladores negativos¹². La última etapa del crecimiento tumoral es la formación de metástasis, la angiogénesis es

un proceso inicial en el crecimiento que facilita la entrada en la circulación de células tumorales y su diseminación¹⁷. Los componentes de la matriz extracelular están regulados por la cascada angiogénica. Se han identificado factores relacionados al crecimiento endotelial, entre ellos el VEGF¹⁸, que interviene en tres procesos funcionales básicos de la angiogénesis tumoral: activación del sistema de coagulación, interacciones de adhesión entre integrinas de superficie endotelial y la matriz extracelular, y el control de la proteólisis extracelular. La familia del VEGF está constituida por seis miembros: VEGF-A (también denominado VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y PlGF o factor de crecimiento de la placenta. Su estructura está compuesta por homodímeros, los cuales contienen cadenas polipeptídicas que, en su estructura general y en el espaciamiento de los residuos cisteína, se relacionan con los PDGF¹⁹.

Los efectos biológicos de VEGF están mediados por su unión a tres receptores específicos de la superficie celular relacionados de forma estructural: VEGF-R1 o Fit-1, VEGF-R2, KDR o Fik-1 y VEGF-R3 o Fit-4. El R1 y el R2 son esenciales para el desarrollo vascular y se expresan principalmente en el endotelio vascular, mientras que el R3 se localiza en el endotelio linfático²⁰. En los últimos años se han realizado una intensa búsqueda de nuevos marcadores biológicos, como el VEGF, que permitan el seguimiento evolutivo de los pacientes con CCR²¹. Sin embargo, son pocos los estudios realizados hasta el momento para intentar esclarecer el papel predictivo de progresión y pronóstico de supervivencia de los valores de VEGF antes y durante la quimioterapia en pacientes diagnosticados con CCR²². Los pacientes con niveles elevados de VEGF presentan peor pronóstico en términos de respuesta a la quimioterapia²³. La determinación de VEGF se realiza tanto en suero como en plasma²⁴. Los pacientes cuyas concentraciones de estos factores, como el VEGF, antes del tratamiento antineoplásico sean elevadas podrían beneficiarse con quimioterapia en combinación con nuevos agentes específicos de diana.

LA HEMOSTASIA EN EL CÁNCER COLORRECTAL Y EL PRONÓSTICO

La hemostasia es definida como la detención de la hemorragia. El término proviene de hema (sangre) y estasis (parar), y se refiere al equilibrio trombohemorrágico que se mantiene por interacciones entre la coagulación, el sistema fibrinolítico, las plaquetas y la pared vascular²⁵. La activación de la coagulación requiere la participación de plaquetas, endotelio, monocitos y factores de coagulación, y puede ocurrir por las vías extrínseca, intrínseca o ambas, englobadas en el modelo celular de la coagulación²⁶.

Los elementos que constituyen la hemostasia se pueden dividir en elementos trombogénicos (endotelio expuesto, factor tisular, protrombina, fibrinógeno, colágena, plaquetas, factor activador de plaquetas y factor vW) y elementos antitrombogénicos (heparina, trombomodulina, plasminógeno, activador tisular del plasminógeno, antitrombina III, proteína C y proteína S)²⁵. El cáncer induce un estado protrombótico, que se presenta como trombosis venosa o frecuentemente un estado subclínico que se manifiesta por

alteraciones en biomarcadores tromboticos que manifiestan activación de la coagulación y la fibrinólisis; estos cambios son paralelos al crecimiento y diseminación tumoral²⁷. Las células tumorales expresan factor tisular, otras proteínas procoagulantes y MMP, las cuales activan la coagulación y también activan a las células del huésped (endotelio, plaquetas y leucocitos); estas liberan factores solubles y de contacto, y expresan su fenotipo procoagulante formando una estructura que favorece la adhesión plaquetaria, generando y activando la trombina. Algunos factores tromboticos se relacionan con los pacientes con cáncer: factores demográficos, relacionado con el tratamiento y catéter venoso central²⁷. Se recomienda el uso de modelos de evaluación de riesgo predictivo para identificar a los pacientes con alto riesgo de trombosis, como el modelo para estimar el riesgo (RAM) de trombosis venosa profunda en pacientes que recibirán quimioterapia. El riesgo se estima con los siguientes datos: tipo de tumor, plaquetas > 350 cel/ μ l, hemoglobina < 10 g/dl o uso de eritropoyetina, leucocitos > 11 mil cel/ μ l, índice de masa corporal de 35 kg/m²²⁸. El activador de plasminógeno de tipo urocinasa (uPA), su inhibidor PAI-1 y su receptor celular (uPAR) desempeñan un papel fundamental en proteólisis pericelular: interactúa con proteínas de la matriz extracelular, así como con los receptores transmembrana, mediante estos inducen señalización intracelular, modulan la migración celular y las interacciones célula-matriz extracelular²⁹. La inhibición de la actividad funcional uPAR disminuye significativamente el potencial invasivo de las células endoteliales y la ausencia del PAI-1 evita la invasión y metástasis del cáncer. El sistema fibrinolítico actúa en la degradación de la matriz extracelular, formando un complejo endocítico entre uPA/PAI-1/uPAR con integrinas y receptor tipo-LDL que fija proteínas de la matriz; el complejo es endocitado por células epiteliales y degradado por endosomas. En este proceso, el uPAR puede recircular, además, el VEGF puede inducir la sobreexpresión de uPAR^{29,30}. Se conoce que el estado de hipercoagulabilidad se encuentra asociado a la progresión clínica y el pronóstico en los pacientes con cáncer, algunos biomarcadores correlacionan con la progresión y el pobre pronóstico: trombocitosis, hiperfibrinogenemia, dímero D, productos de degradación de la fibrina o factor de von Willebrand (vWF)³¹. Gil-Bazo, et al., reportan concentraciones elevadas de vWF en el plasma de pacientes con cáncer de mama, próstata, vejiga, cabeza y cuello, ovario, cervix, laringe y colon³². Y un vWF elevado se asocia con peor pronóstico en paciente con CCR metastásico, así como ocurre con el dímero D y el fibrinógeno³³. Beer, et al., señalan el valor predictivo y pronóstico de las concentraciones plasmáticas de dímero D en pacientes oncológicos³⁴. Kawai, et al.³¹ reportan que la trombocitosis preoperatoria se relaciona al tamaño del tumor y a la invasividad en los pacientes con CCR, y que esto sugiere la actividad invasiva del tumor. Además, muestran que las plaquetas, el dímero D y el fibrinógeno se relacionan a la progresión del CCR y el pronóstico desfavorable³¹.

CONCLUSIONES

A pesar del continuo crecimiento del número de potenciales biomarcadores en el cáncer colorrectal, es necesaria una estandarización de sus determinaciones. La interacción entre

el cáncer y la activación de la coagulación es una retroalimentación positiva, estrategias que interfieran en esta relación pueden modificar los resultados. La eficacia de los anti-coagulantes o antiplaquetarios en el tratamiento de cáncer no se ha determinado aún claramente y es preciso continuar el estudio sobre esta relación.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Libutti SK, Salz LB, Willett CG. Cancer of the colon. En: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editores. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and practice of oncology*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2014. pp. 1084-126.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):9-29.
3. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control*. 2013;24:1207-22.
4. American Cancer Society. Detailed guide: colon and rectum cancer 2015. Disponible en: www.cancer.org/Cancer/ColonandRectumCancer/DetailedGuide/index
5. American Joint Committee on Cancer. *Colon and rectum*. En: *AJCC Cancer staging manual* 7th ed. New York: Springer, 2010. pp. 143-64.
6. Lykke J, Roikjaer O, Jess P. The relation between lymph node status and survival in stage I-III colon cancer: results from a prospective nationwide cohort study. *Colorectal Dis*. 2013;15:559-65.
7. Saltz LB. Adjuvant therapy for colon cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2010;19:819-27.
8. Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, Perret G, Nicolas P. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD007046.
9. Wolpin BM, Bass AJ. Managing advanced colorectal cancer: have we reached the PEAK with current therapies? *J Clin Oncol*. 2014;32:2200-2.
10. Lee SH, Jeong D, Han YS, Baek MJ. Pivotal role of vascular endothelial growth factor pathway in tumor angiogenesis. *Ann Surg Treat Res*. 2015;89(1):1-8.
11. Yadav L, Puri N, Rastogi V, Satpute P, Sharma V. Tumor angiogenesis and angiogenic inhibitors: a review. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(6):XE01-XE05.
12. Folkman J. Tumor angiogenesis. En: Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, Liotta LA, editores. *The molecular basis of cancer*. Filadelfia: WB Saunders; 1995. pp. 206-32.
13. Darland DC, D'Amore PA. Blood vessel maturation: vascular development comes of age. *J Clin Invest*. 1999;103:157-8.
14. Hoying JB, Utzinger U, Weiss JA. Formation of microvascular networks: role of stromal interactions directing angiogenic growth. *Microcirculation*. 2014;21(4):278-89.
15. Marçola M, Rodrigues CE. Endothelial progenitor cells in tumor angiogenesis: another brick in the wall. *Stem Cells Int*. 2015;2015:832649.
16. Liekens S, De Clercq E, Neyts J. Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol*. 2001;61:253-70.
17. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem*. 1992;267:10931-4.
18. Senger DR. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor. Multiple biological activities for promoting angiogenesis. En: Voest E, D'Amore P, editores. *Tumor angiogenesis and microcirculation*. New York: Marcel Dekker; 2001. pp. 167-84.
19. Dvorak HF, Nagy JA, Berse B, et al. Vascular permeability factor, fibrin, and the pathogenesis of tumor stroma formation. *Ann N Y Acad Sci*. 1992;667:101-11.
20. Cross MJ, Claesson-Welsh L. FGF and VEGF function in angiogenesis: signalling pathways, biological responses and therapeutic inhibition. *Trends Pharmacol Sci*. 2001;22:201-7.
21. Hyodo I, Doi T, Endo H, et al. Clinical significance of plasma vascular endothelial growth factor in gastrointestinal cancer. *Eur J Cancer*. 1998;34:2041-5.
22. Fujisaki K, Mitsuyama K, Toyonaga A, Matsuo K, Tanikawa K. Circulating vascular endothelial growth factor in patients with colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:249-52.

23. Lissoni P, Rovelli F, Malugani F, Brivio F, Fumagalli L, Gardani GS. Changes in circulating VEGF levels in relation to clinical response during chemotherapy for metastatic cancer. *Int J Biol Markers*. 2003;18:152-5.
24. Berglund A, Molin D, Larsson A, Einarsson R, Glimelius B. Tumour markers as early predictors of response to chemotherapy in advanced colorectal carcinoma. *Ann Oncol*. 2002;13:1430-7.
25. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*. 2014;58(5):515-23.
26. Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth*. 2004;93:275-87.
27. Falanga A, Russo L, Milesi V. The coagulopathy of cancer. *Curr Opin Hematol*. 2014;21(5):423-9.
28. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902-7.
29. Binder BR, Mihaly J, Prager GW. uPAR-uPA-PAI-1 interactions and signaling: a vascular biologist's view. *Thromb Haemost*. 2007;97(3):336-42.
30. Breuss JM, Uhrin P. VEGF-initiated angiogenesis and the uPA/uPAR system. *Cell Adh Migr*. 2012;6(6):535-615.
31. Kawai K, Watanabe T. Colorectal cancer and hypercoagulability. *Surg Today*. 2014;44(5):797-803.
32. Gil-Bazo I, Catalán V, Páramo J, Quero C, Escrivá DR, Pérez-Ochoa A, et al. El factor von Willebrand como intermediario entre la hemostasia y la angiogénesis de origen tumoral. *Rev Med Univ Navarra*. 2003;47:22-8.
33. Wang WS, Lin JK, Lin TC, et al. Plasma von Willebrand factor level as a prognostic indicator of patients with metastatic colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2005;11:2166-70.
34. Beer JH, Haerberli A, Vogt A, Woodtli K, Henkel E, Furrer T, et al. Coagulation markers predict survival in cancer patients. *Thromb Haemost*. 2002;88:745-9.



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

www.gamo-smeo.com



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Evidencia en mundo real: revisión de la experiencia clínica en el tratamiento de segunda línea del cáncer gástrico metastásico con ramucirumab

Miguel Quintana Quintana^{1,*}, María Consuelo Díaz Romero²,
 Christian Patricio Camacho Limas³, Laura Torrecillas Torres⁴, Erika Ruiz García²,
 José Antonio Acevedo Delgado⁵, Guillermo Olivares Beltrán³, Francisco Medina Soto⁶,
 German Calderillo Ruiz², Jorge Alberto Robles Aviña⁷, Pedro Sobrevilla⁸,
 Juan Cruz Vaca⁹, Alicia Espinoza Acosta¹⁰, Daniel Motola Kuba¹¹,
 Ramiro Magaña Serrano¹², Juan Pablo Ceja García¹³, Alejandro Molina Franco¹⁴,
 Leticia Vázquez Cortes¹⁵, Angelina Sáenz Frías¹⁶, Iván Romerico González Espinoza¹⁷,
 Eduardo Téllez Bernal¹⁸, Eva Lucia Willars Inman¹⁹, Luis Javier Barajas Figueroa²⁰,
 Flor de The Bustamante Valles²¹, Benjamín Dávalos Feliz²², Saúl Campos Gómez²³

¹Servicio de Oncología Médica, Hospital General Naval de Alta Especialidad, Coyoacán, Ciudad de México; ²Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), Ciudad de México; ³Centro Médico ABC, Campus Observatorio, Ciudad de México; ⁴Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México; ⁵Medicina Privada, Guadalajara, Jal.; ⁶Centro de Especialidades Médicas, Monterrey, N.L.; ⁷Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX, Ciudad de México; ⁸Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México; ⁹Hospital Christus Muguerza, Ciudad de México; ¹⁰Hospital General 5 de Diciembre, ISSSTE, Mexicali, B.C.; ¹¹Hospital Médica Sur, Ciudad de México; ¹²Centro Médico de Especialidades, Cd. Juárez, Chih.; ¹³Hospital General, La Paz, B.C.S.; ¹⁴Oncología Médica, Mérida, Yuc.; ¹⁵Hospital General de México, Ciudad de México; ¹⁶UMAE IMSS 25, N.L.; ¹⁷Hospital Ángeles, Puebla, Pue.; ¹⁸Hospital ISSSTEP, Puebla, Pue.; ¹⁹ISSSTE, Saltillo, Coah.; ²⁰Hospital Star Médica Ciudad Juárez, Cd. Juárez, Chih.; ²¹COC Centro Oncológico de Chihuahua, Cd. Juárez, Chih.; ²²Práctica Privada, Monterrey, N.L.; ²³ISSEMYM Centro Oncológico Estatal, Toluca de Lerdo, Edo. de México. México.

Recibido el 6 de agosto de 2016 aceptado el 25 de febrero de 2017
 Disponible en Internet el 06 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Cáncer gástrico;
 Cáncer de estómago;
 Cáncer gástrico con
 metástasis;
 Cáncer gástrico
 avanzado;

Resumen En años recientes se ha registrado una mejoría de la supervivencia global de los pacientes con tumores gastrointestinales; algunos de los factores que lo explican son el profundo entendimiento de la biología molecular, la determinación de los factores del pronóstico y, por supuesto, el desarrollo de nuevos fármacos. Todo ello en conjunto ha hecho posible graduales, pero significativos, avances en el tratamiento del cáncer gástrico. Uno de los grandes retos que impone esta enfermedad es que, a pesar de los avances terapéuticos alcanzados, el cáncer gástrico es todavía la tercera causa de mortalidad por cáncer en el mundo. Puesto que más del 70% de los casos se identifican en etapas avanzadas, si bien el tratamiento de primera línea ha

*E-mail para correspondencia: quintanaqm@hotmail.com (M. Quintana-Quintana)

doi:10.24875/j.gamo.M17000059

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/>).

Ramucirumab;
Segunda línea;
Antiangiogénico;
Evidencia en mundo
real

KEY WORDS

Gastric Cancer;
Stomach cancer;
Gastric cancer with
metastasis; Advanced
gastric cancer;
Ramucirumab; Second
line; Antiangiogenic;
Real world evidence

demostrado beneficios, muchos de estos pacientes experimentan progresión de la enfermedad; esto obliga a plantear el reto de optimizar las siguientes líneas terapéuticas y desarrollar mejores tratamientos. En fecha reciente se ha introducido y revisado la función del tratamiento de segunda línea; pese a que diversas evidencias señalan el beneficio de algunos medicamentos, como el docetaxel, el paclitaxel y el irinotecán en el tratamiento de segunda línea, un beneficio que ha mostrado una reducción del riesgo de muerte de casi el 18%, aún es necesario analizar la eficacia en la supervivencia global, el periodo libre de progresión y el perfil de toxicidad, con especial énfasis en la adecuada elección de los fármacos de acuerdo con la eficacia, toxicidad, factores del pronóstico y características específicas de los pacientes. Esta necesidad ha llevado en la actualidad a desarrollar nuevas medidas de tratamiento que permitan obtener mejores resultados e incorporar nuevas dianas moleculares. El objetivo de este estudio transversal es analizar la experiencia médica en la práctica clínica real, en el contexto del tratamiento de segunda línea del cáncer gástrico metastásico en pacientes tratados con ramucirumab, además de describir los factores del pronóstico y su efecto en la práctica clínica real. (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abstract In the last years, there has been an improvement in the overall survival of patients with gastrointestinal tumors, one of the main factors being the deep understanding of molecular biology, the determination of prognostic factors, and of course, the development of new drugs all in has allowed gradual but significant advances in the treatment of gastric cancer. The first-line of treatment has shown benefits, however many of these patients show progression of the disease, which raises the challenge of optimizing the following treatment lines, and developing better treatment strategies. The role of second-line treatment has recently been introduced and discussed, although there is evidence regarding the benefit of some drugs such as docetaxel, paclitaxel and irinotecan in second-line treatment, and this benefit has shown a reduction in the risk of death of approximately 18%, there is still a need to discuss and analyze the efficacy in overall survival, progression free period, toxicity profile, and with special emphasis on the appropriate choice of drugs according to efficacy, toxicity, prognostic factors and characteristics of patients. The objective of this cross-sectional study is to analyze the medical experience in real clinical practice in the scenario of second-line treatment for metastatic gastric cancer in patients treated with ramucirumab, as well as to analyze prognostic factors and their impact on daily clinical practice.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) constituye la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo: se diagnostican alrededor de un millón de nuevos casos cada año¹. Las estadísticas de GLOBOCAN 2012 registran el diagnóstico de CG en 930,000 individuos anualmente. La incidencia muestra una sólida influencia de factores étnicos y geográficos: es mayor en Asia, Europa Oriental y América del Sur, mientras que en África y América del Norte las tasas comunicadas son más bajas^{2,3}. En México, el CG es un problema de salud pública y es la tercera causa de muerte por cáncer a partir de la tercera década de la vida, con una tendencia que no muestra una disminución con el transcurso del tiempo^{4,5}. Se ha informado una tasa de mortalidad del CG en hombres de 6.4 casos por 100,000 habitantes, en comparación con 4.7 casos por 100,000 habitantes en mujeres⁶.

A pesar de los avances en el conocimiento de la biología molecular y de las técnicas quirúrgicas, mejoras en el diagnóstico y desarrollo de nuevos protocolos de quimioterapia, el resultado clínico para pacientes con CG avanzado es en general limitado, con un 5 a 20% de supervivencia a cinco años y una expectativa promedio de 10 a 12 meses como mediana de supervivencia global en personas con enfermedad metastásica; en gran medida, esto se debe a que un porcentaje elevado de enfermos, del 65 al 90%, se diagnostica en etapas irresecables y metastásicas, en las cuales la única opción terapéutica es la quimioterapia^{7,8}.

La quimioterapia paliativa para la enfermedad avanzada fue por mucho tiempo tema de discusión; el metaanálisis de Wagner concluyó que, en términos de su eficacia, se observa

una mejoría significativa en relación con la supervivencia global con regímenes que incluyen fluoropirimidinas, cisplatino y antraciclinas (HR: 0.82; IC 95%: 0.73-0.92)⁹. Este mismo metaanálisis demostró que los dobles eran más eficaces que la monoterapia sola y consideró como estándar de tratamiento los dobles basados en fluoropirimidinas más una sal platinada. Respecto del papel que tienen los tripletes en el tratamiento del CG avanzado o metastásico, cabe mencionar que se han realizado múltiples estudios con la finalidad de analizar si la adición de un tercer fármaco puede tener un efecto positivo en la supervivencia media, ya sea con antraciclinas o taxanos. Se ha demostrado que existe una mejoría en la tasa de respuestas y periodo libre de enfermedad, pero con una mayor toxicidad que exige ajustes posológicos para mejorar el perfil de toxicidad, y se ha propuesto como una posibilidad de tratamiento en pacientes muy seleccionados con buena actividad funcional^{10,11}. No obstante, siempre debe considerarse con precaución el perfil de toxicidad, así como el grado de actividad funcional y las comorbilidades del paciente para seleccionar un régimen terapéutico¹¹.

A pesar de los avances en el tratamiento de primera línea, muchos individuos sufren progresión y de ellos casi el 40% se ha sometido a un tratamiento de rescate con una segunda línea¹². Los primeros intentos por ofrecer una alternativa a estos pacientes se basaron en estudios de fases II y III, en los cuales se comparó la quimioterapia como agente único con los mejores cuidados de apoyo; es importante considerar la pequeña población de enfermos con quienes se condujeron estos estudios, el diseño y la heterogeneidad de la población¹³⁻¹⁵.

En años recientes se ha tratado de integrar el conocimiento de la vía molecular a las medidas de tratamiento; en consecuencia, se han identificado diversas vías de señalización para integrarlas a la atención óptima de los pacientes. Debe mencionarse que la carcinogénesis del CG es compleja y no se ha caracterizado por completo; muchas vías de señalización se encuentran afectadas, entre ellas las vías de señalización dirigidas al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), vías de señalización dirigidas a anti-EGFR, inhibidores de tirosina cinasa, vías de señalización dirigidas a anti receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (anti-HER2), vías de señalización dirigidas a la sobreexpresión de la vía del receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos (cMET), vías de señalización dirigidas a la diana de la rapamicina en células de mamífero (mTOR), vías de señalización de inhibidores *check point* y vías de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que han sido objeto de estudio para integrar estas dianas moleculares al tratamiento del CG^{16,17}. El conocimiento extenso de las vías de señalización ha posibilitado el desarrollo de diversos protocolos clínicos con dianas moleculares, varios de ellos fallidos en sus resultados, incluidos los siguientes fármacos: cetuximab, panitumumab, lapatinib, gefitinib, erlotinib y everolimus, que infortunadamente no demostraron mejoría en términos de supervivencia global. El conocimiento del perfil molecular del CG ha permitido explorar vías de señalización más prometedoras, lo cual abre una nueva ventana de oportunidad para el tratamiento del CG; no obstante, como se ha comentado ya, los progresos terapéuticos han sido limitados, con excepción de dos blancos moleculares. Uno de ellos es el trastuzumab como primera línea de tratamiento del CG, sustentado en el estudio ToGA, que incluyó a pacientes con GC o de la unión gastroesofágica irreseccable o metastásico con sobreexpresión de *HER* (22%) y cuyos resultados en la supervivencia revelaron un beneficio en favor de este fármaco; se notificaron una supervivencia general de 13.8 meses con trastuzumab frente a una de 11.1 meses con la quimioterapia sola y una supervivencia libre de progresión (SLP) de 6.7 frente a 5.5 meses¹⁸.

La otra vía de señalización que ha mostrado un efecto en la supervivencia de los pacientes con CG es la inhibición de las vías de señalización de la angiogénesis, en la cual múltiples estudios preclínicos han demostrado mejoría en el control del crecimiento tumoral y progresión de metástasis en el CG mediante la inhibición de la vía del VEGF¹⁹.

Con la finalidad de explorar esta vía de señalización se llevaron a cabo múltiples estudios clínicos con fármacos dirigidos a inhibir la angiogénesis; sin embargo, los compuestos como el bevacizumab, el aflibercept, el axitinib, el orantinib, el pazopanib, el regorafenib, el telatinib y el vandetanib no han producido resultados positivos; hasta ahora, el único medicamento dirigido a la inhibición del angiogénesis con eficacia probada y efectos positivos en la supervivencia es el ramucirumab. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado dirigido al receptor de VEGF²⁰.

Dos grandes protocolos clínicos han evaluado la eficacia del ramucirumab en términos de la supervivencia global en individuos con progresión a una primera línea de tratamiento: REGARD y RAINBOW. Estos muestran los datos más robustos y con mejor evidencia disponible en el caso de segundas líneas debido a que incluyeron el mayor número de pacientes

y están apropiadamente diseñados; son protocolos bien realizados, doble ciego, controlados con placebo y alcanzaron el objetivo final primario de mejorar la supervivencia global y demostraron además mejoría consistente en el periodo libre de progresión, con conservación de la calidad de vida^{21,22}.

El estudio REGARD evaluó al ramucirumab como segunda línea de tratamiento en enfermos con CG avanzado o de la unión esofagogástrica; la supervivencia media fue de 5.2 meses para el tratamiento con anticuerpo y de 3.8 meses en el grupo control ($p = 0.0047$). Se informó una mayor SLP (ramucirumab, de 2.1 meses, frente a 1.3 del placebo). Los resultados de supervivencia revelaron que el ramucirumab es el primer tratamiento biológico con un beneficio probado en la supervivencia tras la progresión a una primera línea de tratamiento²¹.

Un segundo estudio (RAINBOW) investigó el mismo anticuerpo en combinación con paclitaxel semanal comparado con el taxano y los cuidados de mejor apoyo médico como una segunda línea de tratamiento en pacientes con cánceres gástrico y esofagogástrico que habían progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia. La supervivencia fue significativamente mayor en el grupo de ramucirumab más paclitaxel respecto del grupo control (9.6 vs. 7.4 meses).

El esquema ramucirumab más paclitaxel retrasa la progresión de la enfermedad (SLP de 4.4 vs. 2.9 meses) y demostró una mayor tasa de respuesta (28 vs. 16%)²². Con base en estos resultados, las instituciones regulatorias lo aprobaron como agente único o en combinación con paclitaxel en individuos con cáncer de la unión gastroesofágica y gástrico avanzado o metastásico después de progresión en comparación con la fluoropirimidina o los esquemas con platino.

El ramucirumab es el primer compuesto aprobado para el tratamiento del CG avanzado o metastásico posterior al fracaso terapéutico de primera línea. Si se considera la información previa, es importante contar con experiencia local que permita conocer las características de la población, así como los resultados del tratamiento y la identificación de los factores del pronóstico que permitan mejorar el abordaje y los resultados del tratamiento en el CG.

Por consiguiente, como parte de las iniciativas de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), se condujo un estudio epidemiológico observacional de tipo transversal mediante un cuestionario autoadministrado, diseñado para los fines de este estudio y aplicado en forma de encuesta en el periodo del 12 al 27 de enero del 2017. Los sucesos de interés primario incluyeron características epidemiológicas de la población, número de ciclos de tratamiento recibidos, duración total del tratamiento (meses) y periodo libre de progresión (meses). También se evaluaron la frecuencia de toxicidad de grados 3 a 4 y la respuesta general al tratamiento (respuesta parcial, enfermedad estable o respuesta completa).

RESULTADOS

Se incluyó a 66 pacientes y se analizó a un total de 58, ya que ocho de ellos se descartaron porque habían iniciado el tratamiento sin cumplir siquiera dos ciclos del esquema. Cuando se analizaron los datos demográficos se observó que la mediana de edad de los 58 pacientes era de 56 años; en este sentido, la edad mostró la siguiente distribución: un

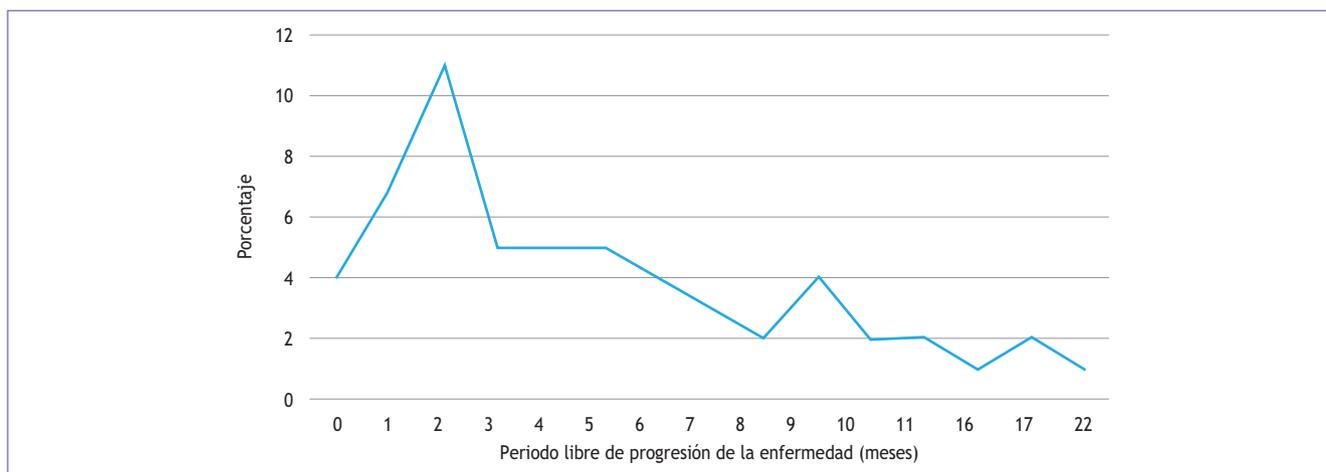


Figura 1. Periodo libre de progresión de la enfermedad (meses) en la muestra de estudio (n = 61), 2017.

32.8% se hallaba en el intervalo de 28 a 48 años y un 34.4% en el de 49 a 63 años. Respecto de la distribución por edad, se identificó que la mediana de presentación de la muestra era inferior a lo informado en las publicaciones médicas, cuya media es de 64 años; por otra parte, llamó la atención que el 32.8% de los pacientes fuesen menores de 48 años (Fig. 1). La distribución por género fue la siguiente: mujeres, el 37.9%; hombres, el 62.1%.

En cuanto a la escala ECOG (diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group de EE.UU. para evaluar la calidad de vida de los pacientes oncológicos) notificada al inicio de la segunda línea de tratamiento, se obtuvo la siguiente distribución respecto a su puntuación: ECOG 0, 14%; ECOG 1, 65%; ECOG 2, 21%; no se incluyó a los pacientes con ECOG 3. Sin lugar a dudas, uno de los factores pronósticos más relevantes es la escala ECOG, un parámetro utilizado de forma amplia como factor de pronóstico relacionado con el tratamiento. Con anterioridad se ha demostrado que un ECOG de 0 a 1 se considera el mejor pronóstico en comparación con los individuos con ECOG 2 a 3 y un pobre estado funcional. Uno de los protocolos que ha demostrado el efecto de la escala ECOG en la supervivencia media es el de Lee, et al., que analizaron a 1,455 pacientes con CG en primera línea de tratamiento; este estudio concluyó que en los enfermos con ECOG > 2 el porcentaje de supervivencia fue del 17.1%, en comparación con el 39.2% en los pacientes con ECOG de 0 a 1²³. En el estudio de los autores se identificó que el estado funcional (ECOG) se correlacionaba con el periodo libre de progresión y que los pacientes con ECOG 0 mostraban un periodo libre de progresión de cinco meses, a diferencia de aquellos con ECOG 2 en quienes el periodo libre de progresión fue menor de tres meses; lo anterior reveló que, sin ninguna duda, el ECOG es aún un factor pronóstico de enorme relevancia.

En el informe de Catalano, et al., que analizó de manera específica la influencia de los factores clínicos patológicos sobre la supervivencia en pacientes sometidos a una segunda línea de quimioterapia para CG, se registró una supervivencia a un año del 25% en los pacientes con ECOG de 0 a 1, respecto al 8% en los sujetos con ECOG 2, que tenían dos a tres veces más posibilidades de morir a un año (HR: 1.79 [1.16-2.77]; p = 0.008)²⁴.

En relación con la clase histológica, el tipo intestinal predominó en 31 pacientes (54%), seguido por el difuso y mixto en 18 y nueve pacientes (30 y 16%), respectivamente. La proporción

de personas con tumores poco y moderadamente diferenciados fue similar, un 48% de los casos para adenocarcinoma de grados 1 y 2; solo tres pacientes (4%) tenían tumores bien diferenciados. No se identificó ningún nexo entre el tipo histológico y grado de diferenciación y el periodo libre de progresión.

Protocolos previos han identificado los sitios de metástasis como factores del pronóstico; por ejemplo, el estudio de Wang, et al. demostró que la presencia de metástasis hepáticas y óseas era un factor de pronóstico independiente, incluso en los enfermos con buen estado funcional; estos dos sitios de metástasis son factores de mal pronóstico. Los autores observaron, en esta serie retrospectiva de 310 pacientes sometidos a tratamiento con primera línea de quimioterapia y metástasis en más de dos órganos que esto último tenía un peor efecto en la supervivencia en comparación con los sujetos con metástasis en un solo órgano (HR: 1.47; IC 95%: 1.11-1.96; p = 0.007)²⁵.

En el estudio de los autores se encontró enfermedad metastásica (etapa IV) en todos los pacientes que habían recibido una primera línea de quimioterapia y 30 de ellos (49%) tenían múltiples sitios metastásicos: 0 a 1 metástasis en el 27.6% de los casos; 1 a 2 sitios en el 17.2%; y 2 a 3 sitios de metástasis en el 55.2%. Los sitios más frecuentes de metástasis fueron el hígado (46%), seguido por peritoneo, ganglios retroperitoneales y pulmón. Se reconoció una tendencia a tener un mayor periodo libre de progresión en los individuos con 0 a 1 metástasis, aunque esta no fue concluyente dado el tamaño de la muestra.

Este mismo estudio informó la presencia de carcinomatosis en el 60.3% de los casos, si bien no se encontró una relación como factor pronóstico. En cuanto a la ascitis, se halló en el 36.2% de los enfermos.

La pérdida de peso antes o durante la quimioterapia se ha señalado en varios cánceres, incluido el CG, y en general se relaciona con una tolerancia atenuada al tratamiento, lo cual afecta la intensidad de la dosis quimioterapéutica. En el estudio de Ock, et al., que analizó a 719 pacientes, los pacientes que recibieron quimioterapia paliativa como primera línea y con una pérdida ponderal del 3% durante el primer mes de tratamiento tuvieron una supervivencia significativamente más corta en relación con los individuos sin pérdida de peso (9.7 vs. 16.3 meses; p = 0.001)²⁶. Pese a esta pérdida de peso, en las escalas de pronóstico no figura como factor; en el estudio de los autores se observó que una pérdida pon-

deral mayor del 10% en el 50% de la muestra mostraba una correlación entre el periodo libre de progresión y la ausencia de pérdida de peso, con una mejoría del periodo libre de progresión de 6.9 meses en comparación con el subgrupo con pérdida de peso > 10%, que registró 3.8 meses; no obstante, dichos resultados no son estadísticamente significativos en virtud del número de población de pacientes.

Número de ciclos de tratamiento

En términos de la duración del tratamiento, la mediana global del número de ciclos de tratamiento con ramucirumab recibidos por cada paciente fue de 4.0 (IC 95%: 3.1-5.0).

Respuesta al tratamiento y calidad de vida

Periodo libre de progresión

El periodo libre de progresión (Fig. 1) en la totalidad de la muestra del estudio fue de 4.0 meses (IC 95%: 2.5-5.5). En el análisis estratificado por edad, la mayor mediana se observó entre participantes de 70 a 89 años de edad (6.0 meses; IC 95%: 1.0-12.0); sin embargo, las diferencias entre los grupos de edad no fueron estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN

El CG es una neoplasia muy común en los países en vías de desarrollo, con una incidencia y letalidad prácticamente equiparables; en México ocupa un lugar importante como causa de muerte y representa el primer lugar de los tumores del tracto gastrointestinal. Este pronóstico letal es causa de un diagnóstico tardío y de etapas avanzadas en más del 80% de los casos; en consecuencia, la opción terapéutica es tan solo paliativa en los pacientes en condiciones de recibir un manejo sistémico oncológico. Luego de la progresión tras la administración de una quimioterapia de primera línea, una proporción de estos enfermos (un poco más de un tercio) es elegible para recibir un tratamiento de segunda línea; empero, este es un reto difícil en la práctica clínica porque son enfermos frágiles en general, casi todos con compromiso de las condiciones nutricionales. Además, la evidencia de un beneficio con los esquemas de una segunda línea de tratamiento es relativamente reciente y es también una enfermedad heterogénea en la cual solo en fecha reciente ha emergido el conocimiento del comportamiento biológico y molecular para distinguir diferentes grupos de CG. Estas modalidades de tratamiento intentan mejorar el pronóstico y, a medio plazo, contar con esquemas terapéuticos dirigidos; estas diferencias pueden explicar los efectos variables de la respuesta al tratamiento.

A pesar de las mejoras en el conocimiento de la biología del CG y la disponibilidad de nuevos regímenes terapéuticos, que han llevado a aumentar los parámetros de SLP y supervivencia media en el entorno de una primera línea, el pronóstico de los pacientes con CG es aún muy pobre. El tratamiento de segunda línea se instituye de forma sistemática en muchos pacientes, para lo cual existen en la práctica clínica actual diversas variantes. Este estudio intentó evaluar a los pacientes expuestos a una terapéutica de segunda línea con ramucirumab y quimioterapia.

Los beneficios que se muestran con el inhibidor del RFGEV-2 ramucirumab, y el inhibidor de tirosina cinasa de VEGFR-2 apatinib, representan un avance en el desarrollo de fármacos antiangiogénicos en el CG metastásico^{27,28}. Los futuros protocolos deben investigar la administración de ramucirumab como primera línea en combinación con otros quimioterapéuticos o con una determinación molecular específica; por lo tanto, son aspectos a resolver su utilización como tratamiento de mantenimiento y la secuencia con otros tratamientos activos. En particular, la elección de la quimioterapia parece ser importante y exige más investigaciones para valorar las combinaciones con otros fármacos distintos de los taxanos²⁹. Por lo tanto, es deseable la realización de este tipo de estudios; la intensidad de las dosis es un problema adicional que debe analizarse, además de la relación de la exposición, las concentraciones farmacocinéticas y la eficacia del ramucirumab³⁰. Por otro lado, debe señalarse que en este análisis la mayoría de los pacientes tenía condiciones ponderales normales, lo cual puede relacionarse con una buena eficacia y una mejor tolerancia y apego terapéuticos.

Si se consideran los costos crecientes de la atención oncológica, es indispensable un análisis de la relación costo-eficacia; asimismo, al margen de contar o no con biomarcadores para dirigir estos tratamientos moleculares, es preciso utilizar las mejores herramientas clínicas para seleccionar a los pacientes más aptos para estos tratamientos, toda vez que es importante considerar que el grado de actividad funcional es un parámetro crucial en la selección de una terapéutica. En el caso de los individuos analizados, una mayor proporción tenía una puntuación en la ECOG de 1 a 2, al igual que en otros protocolos ya publicados. Del mismo modo que en el estudio RAINBOW, en esta población predominó el tipo intestinal, aunque debe mencionarse una limitante: no se determinó el número de individuos que se expuso a un tratamiento anti-HER previo y la proporción documentada de carcinomatosis fue menor.

De igual manera, la carga tumoral en cuanto a los sitios de metástasis se ha determinado como un parámetro de respuesta a una segunda línea de tratamiento.

CONCLUSIÓN

El tratamiento del CG es todavía un reto debido a la heterogeneidad de la enfermedad, motivo por el cual es de suma importancia contar con informes de la experiencia clínica en el mundo real.

Tales notificaciones permitirán identificar de forma más ordenada y sistematizada las características de la población y los factores pronósticos de los pacientes tratados en la práctica clínica regular. Por lo tanto, con esta información es posible contar con más elementos que contribuyan a identificar al grupo de pacientes más beneficiados con un abordaje terapéutico determinado, lo cual sin lugar a dudas ayudará a optimizar las conductas terapéuticas.

En esta revisión debe concluirse que el ramucirumab es un tratamiento adecuado como segunda línea en pacientes con CG para mejorar el tiempo de la progresión y la calidad de vida.

Si bien no existe un biomarcador para la selección del enfermo elegible para el ramucirumab, sí se cuenta con parámetros clínicos como la puntuación en la ECOG 0-1 y el periodo libre de progresión > 6 meses, que pueden ser apropiados para seleccionar a un paciente que será buen respondedor y obtendrá beneficios clínicos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos especialmente la colaboración e información proporcionada para este artículo de los oncólogos que contribuyeron con información de sus pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7-30.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
- Nagano S. Carcinoma of the stomach: a review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol.* 2012;4(7):156-69.
- Sampieri C, Mora M. Gastric cancer research in Mexico: a public health priority. *World J Gastroenterol.* 2014;20(16):4491-502.
- López-Basave HN, Morales-Vásquez F, Ruiz-Molina JM, et al. Gastric cancer in young people under 30 years of age: worse prognosis, or delay in diagnosis? *Cancer Manag Res.* 2013;5:31-6.
- Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México 2001. Secretaría de Salud (México), Dirección General de Epidemiología (DGEPI). [Consultado el 25 de septiembre de 2009] Disponible en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/divent/RHNM>.
- Corso G, Roncalli F, Marrelli D, Carneiro F, Roviello F. History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. *Biomed Res Int.* 2013;2013:385132.
- Apicella M, Simona C, Giodarno S. Targeted therapies for gastric cancer: failures and hopes from clinical trials. *Oncotarget.* 2017; 8(34):57654-69.
- Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol.* 2006; 24(18):2903-09.
- Mizrak Kaya D, Harada K, Shimodaira Y, Amlashi FG, Lin Q, Ajani JA. Advanced gastric adenocarcinoma: optimizing therapy options. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(3):263-71.
- van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(31):4991-7.
- Kim HS, Kim HJ, Kim SY, et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2850-4.
- Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory esophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):78-86.
- Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(35):4438-44.
- Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer: a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer.* 2011;47(15):2306-14.
- Cancer Genoma Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014; 513(7517):202-9.
- Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med.* 2015;21(5):449-56.
- Bang YJ, van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9742):687-97.
- Wang X, Chen X, Fang J, Yang C. Overexpression of both VEGF-A and VEGF-C in gastric cancer correlates with prognosis, and silencing of both is effective to inhibit cancer growth. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(4):586-97.
- Spratlin JL, Cohen RB, Eadens M, et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):780-7.
- Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383(9911):31-9.
- Wilke H, Muro K, van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1224-35.
- Lee J, Lim T, Uhm JE, et al. Prognostic model to predict survival following first line chemotherapy in patients with metastatic gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol.* 2007;18(5):886-91.
- Catalano V, Graziano F, Santini D, et al. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: who may benefit? *Br J Cancer.* 2008;99(9):1402-7.
- Wang J, Qu J, Li Z, et al. A prognostic model in metastatic or recurrent gastric cancer patients with good performance status who received first-line chemotherapy. *Trans Oncol.* 2016;9(3):256-61.
- Ock CY, Oh DY, Lee J, et al. Weight loss at the first month of palliative chemotherapy predicts survival outcomes in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2016;19(2):597-606.
- Chen LT, Oh DY, Ryu MH, et al. Anti-angiogenic therapy in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: a systematic review. *Cancer Res Treat.* 2017;3:1-18.
- Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1448-54.
- Yoon HH, Bendell JC, Braithe FS, et al. Ramucirumab (RAM) plus FOLFOLX as front-line therapy (Rx) for advanced gastric or esophageal adenocarcinoma (GE-AC): Randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(suppl 5):abstr 4004.
- Taberner J, Ohtsu A, Muro K, et al. Exposure-response (E-R) relationship of ramucirumab (RAM) from two global, randomized, double-blind, phase 3 studies of patients (Pts) with advanced second-line gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(suppl 3):abstr 121.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Relación entre aspirina, irradiación y deprivación hormonal en el cáncer prostático

Santiago Vilar-González*

Departamento de Oncología, Queen Alexandra Hospital, Cosham, Reino Unido

Recibido el 24 de junio de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 06 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;
Cáncer prostático;
Aspirina;
Anticoagulantes;
AINE;
Antiagregantes;
Radioterapia;
Braquiterapia
irradiación;
Deprivación hormonal;
Deprivación
androgénica

KEY WORDS

Cancer of prostate;
Prostatic cancer;
Aspirin;
Anticoagulants;
NSAIDs;
Antiaggregants;
Radiotherapy;
Brachithery;
Irradiation;
Hormonal deprivation;
Androgen deprivation

Resumen Se realiza una revisión sistemática de los estudios publicados en PubMed acerca de la relación existente entre el cáncer prostático y los anticoagulantes, en especial la aspirina. Por otro lado, se analiza el posible mecanismo aditivo o sinérgico de su asociación con la irradiación y la deprivación hormonal en el tratamiento del cáncer prostático. Para ello se describe la evidencia bibliográfica de la posible relación entre el uso de aspirina y la aparición, desarrollo y mortalidad del cáncer prostático, profundizando en los mecanismos fisiopatológicos implicados. Se finaliza describiendo los trabajos donde se muestra la asociación entre anticoagulantes, irradiación y deprivación hormonal. Son necesarios ensayos aleatorizados que recojan factores relacionados con la enfermedad, las terapias y el paciente, para así obtener una evidencia no sesgada de su probable relación. De confirmarse la hipótesis de su efecto, tanto en la prevención como en la adyuvancia al tratamiento del cáncer prostático, se abre todo un abanico de posibilidades futuras de gran repercusión en el tratamiento de esta patología tan prevalente. (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abstract Systematic review of studies published in PubMed about the relationship between prostate cancer and anticoagulants, especially aspirin. We analyze the role that their association with radiation and hormone deprivation and his possible synergistic effect in treatment. We describe bibliographic evidence of possible association between aspirin use and the onset, development and mortality by prostate cancer. Continue delving into the pathophysiological mechanisms involved. Finally, we describe and discuss the works related to the association between anticoagulants, radiation and hormone deprivation. Randomized trials are guaranteed, taking into account disease-related, patients and therapies factors, in order to obtain unbiased evidence of their likely relationship. Once confirmed the hypothesis of its synergistic effect, in prevention and/or in adjuvant treatment setting of prostate cancer, it opens up a whole range of future possibilities of great impact in the management of this prevalent disease.

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

OBJETIVO, MATERIAL Y MÉTODO

El objetivo del presente trabajo es doble: revisar, por un lado, la evidencia existente de la posible relación epidemiológica de los anticoagulantes (AC), en especial de la aspirina, con el cáncer prostático (CaP); y por otro lado, el papel que pudieran jugar, junto con la irradiación y la privación hormonal, en el tratamiento del CaP. Se ha procedido a realizar una búsqueda selectiva en PubMed utilizando los términos: *cancer of prostate* o *prostatic cancer*, en conjunción con los términos *aspirin*, *anticoagulants*, *NSAIDs*, *antiaggregants*, *radiotherapy*, *brachytherapy*, *irradiation*, *hormonal deprivation* y *androgen deprivation*. Tras su revisión se seleccionaron aquellos artículos de máxima relevancia por su metodología o resultados, sin limitación alguna en el tiempo pasado y hasta marzo de 2016. A través de ellos se accedió a otros de interés para el presente trabajo. Tras revisar de manera somera las evidencias epidemiológicas con el uso de la aspirina o los AC a la hora de prevenir el cáncer, se describen los mecanismos fisiopatológicos implicados en el posible efecto beneficioso de los AC sobre el CaP. A continuación, se mostrarán aquellos estudios que relacionan entre sí a los AC, la irradiación y la privación hormonal. Se acabará discutiendo aquellos aspectos que *a priori* puedan presentar un mayor interés, como es la hipótesis de una posible actuación sinérgica, donde la suma de estos factores puede jugar un papel importante en relación al tratamiento del cáncer.

DESARROLLO

Existe evidencia de que los fármacos que alteran la homeostasia, tales como la aspirina y otros antiacoagulantes, pueden jugar un papel importante en relación al CaP. Esta evidencia sugiere que los AC podrían prevenir su aparición, desarrollo y diseminación. De todas maneras, la información clínica que examina dicha asociación presenta resultados no del todo concluyentes. También existe evidencia de una asociación positiva entre las enfermedades neoplásicas y el sistema de la coagulación. Es conocido el mayor riesgo de tromboembolia en los pacientes cancerosos, así como el mayor riesgo de desarrollo de cáncer en los pacientes con historia de discrasia sanguínea¹⁻³.

Estudios realizados con aspirina en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (ECV) también han demostrado una reducción en la mortalidad por cáncer a largo plazo⁴.

Se dispone de evidencias del posible efecto de la aspirina sobre un número determinados de cánceres. Sabemos que puede prevenir su aparición y disminuir su mortalidad⁴⁻⁶. Diferentes estudios, incluyendo un metaanálisis, confirman la eficacia de la aspirina en la reducción del riesgo de mortalidad por adenocarcinomas, en especial del colorrectal⁵⁻⁹. De ahí el interés en constatar una posible relación con el carcinoma prostático. Existen multitud de estudios epidemiológicos que hablan de una asociación entre el uso de AC y un menor riesgo de aparición de CaP, de mortalidad por CaP y diagnósticos de CaP con factores clínicos de inicio menos agresivos^{7,10-14}. También existen estudios en contra de esta relación^{9,15-18}, aunque algunos de ellos con importantes

sesgos¹⁹. Recientemente se dispone de sendos metaanálisis que parecen confirmar esta relación positiva^{7,20}. Parece ser necesaria una ingesta prolongada del fármaco de cara a obtener sus efectos positivos en cuanto a la prevención del cáncer^{5-7,9,10,12,21}.

Por otro lado, los procesos fisiopatológicos implicados en la prevención del cáncer y su mortalidad son mediados por varios mecanismos de actuación, dependientes e independientes de la ciclooxigenasa (COX). Los dependientes de la COX son aquellos mediados por esta enzima, que convierte el ácido araquidónico en eicosanoides: leucotrienos, tromboxanos y prostaglandinas. Estas últimas son unos potentes mediadores de la inflamación y otros procesos fisiológicos. La aspirina inhibe de manera no selectiva sus dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. La inhibición de la vía COX-1 es irreversible, incluso a dosis bajas diarias de aspirina²². Esta es la principal vía implicada en el control de la agregación plaquetaria, aunque también es la encargada de preservar la integridad de la mucosa gastrointestinal. Son precisas dosis mayores de aspirina para inhibir la vía COX-2²². La COX-2 es inducible por la acción de mitógenos, factores de crecimiento, oncogenes, citocinas y carcinógenos²³. Tras la activación inducida de esta vía se ponen en marcha toda una serie de mecanismos tales como la promoción de la angiogénesis, la inhibición de la apoptosis, la estimulación de la proliferación celular, la disminución de la inmunosupresión, etc., todos ellos factores claramente relacionados con la carcinogénesis²⁴. Fruto de ello fue el interés mostrado en los inhibidores selectivos de la COX-2, tanto para la prevención como para el tratamiento del cáncer. Dicho interés decreció al comprobarse su perfil tóxico. La COX-2 es responsable de la síntesis de prostaglandina I₂ (PGI₂), agente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. Por lo tanto, al inhibir selectivamente la COX-2 se rompe el equilibrio entre el efecto antitrombótico y el protrombótico mediado por el tromboxano A₂ (TxA₂) generado por la COX-1, generándose la posibilidad de trombosis cardiovascular. Este es el mecanismo que explicaría su toxicidad.

Se ha constatado un aumento de la expresión de la COX-2 en determinados cánceres como el de próstata, vejiga y colon. Así como una posible relación entre la inhibición de dicha sobreexpresión por parte de la aspirina, y un menor riesgo de desarrollo y agresividad del CaP^{4,23}. El papel de la COX-2 en la génesis del cáncer se reafirma al comprobarse una mayor probabilidad de desarrollar CaP en determinados polimorfismos tales como el rs2745557, el rs20415 y el rs20417^{24,25}.

Para finalizar este apartado, la apoptosis y la angiogénesis pueden verse activadas por mecanismos independientes de la COX, sobre los que también inciden los AC²³. Estos mecanismos son múltiples, cada día se describen nuevos y no es su descripción exhaustiva el motivo del presente trabajo (Tabla 1). Además, la aspirina podría actuar sobre los procesos inflamatorios crónicos implicados en el desarrollo del CaP. En concreto, podría actuar inhibiendo la formación de la prostaglandina E₂ (PGE₂), la cual, a través de la activación de mediadores, se halla implicada en la carcinogénesis²⁶. Recientemente se ha descrito que la PGE₂ silencia los genes supresores de tumores y de reparación del ADN mediante la metilación del ADN, mecanismo que nos ayuda a aclarar su mecanismo de acción²⁷.

Tabla 1. Mecanismos de prevención del cáncer independientes de la COX

- Inhibición de la activación de Akt (proteincinasa antiapoptósica) por parte del celecoxib²³
- Efecto antiproliferativo sobre línea celular del CaP PC3 del meloxicam²⁸
- Inhibición del guanosinmonofosfato cíclico²⁹
- Generación de radicales libres²⁹
- Supresión de la proteína inhibidora de la apoptosis survivina^{29,30}
- Activación de la lipoxina activada por aspirina³¹
- Inhibición del NF-KappaB, impidiendo la secreción de uPA en las PC3³²
 - La uPA no podrá así participar en los mecanismos de adhesión celular, degradación de la matriz extracelular y migración
- Acción directa sobre el complejo uPA-receptor uPA³²
- El ibuprofeno estimula la expresión del receptor de neurotrofina p75 en células del CaP, miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral, con actividad proapoptósica³³
- Inhibición de la expresión del leucotrieno B4 en PC3 por el celecoxib³⁴
- Inducción de la expresión de NAG-1, gen relacionado con una mejor diferenciación del CaP³⁵
- Regulación de la vía PKB/Akt, en especial de su isoforma Akt2, por la indometacina³⁶
- El celecoxib es un potente inhibidor del receptor androgénico mediante la inducción/fosforilación del c-Jun³⁷

ASOCIACIÓN DE LOS ANTICOAGULANTES CON LA IRRADIACIÓN Y LA DEPRIVACIÓN HORMONAL

En diversos trabajos se interrelaciona el uso de la aspirina o los AC con la irradiación y/o el uso de la deprivación hormonal. Así, en el estudio de Choe, et al.³⁸ se intenta valorar el efecto de los AC sobre la supervivencia en una cohorte prospectiva con 662 pacientes afectos de CaP que recibieron irradiación con intención curativa. Un 37% de ellos (243 pacientes) realizaban tratamiento médico con warfarina, clopidrogel y/o aspirina. En todos ellos se practicó radioterapia externa (RTE), implantes permanentes de semillas o ambos procedimientos. Se monitorizó el antígeno prostático específico (PSA) para el control bioquímico de la enfermedad. Con una mediana de seguimiento de 49 meses, el control bioquímico a cuatro años fue significativamente mayor en aquellos pacientes que tomaban AC, concretamente del 91% frente al 78% ($p = 0.0002$). Asimismo, la supervivencia libre de enfermedad metastásica (SLEM) a cuatro años fue mayor (99 vs. 95%; $p = 0.0248$). En el análisis por subgrupos, la mejora significativa del control bioquímico se registró únicamente en los pacientes de alto riesgo. Junto con la puntuación Gleason, el estadio y el PSA inicial, el uso de AC se asoció independientemente con la mejora del control bioquímico en el análisis multivariante.

En otro trabajo del mismo grupo³⁹ se observa el beneficio del uso de AC en una cohorte de 5,295 pacientes con CaP tratados mediante prostatectomía radical (PR) ($n = 3,523$) y radioterapia ($n = 1,772$). En este grupo, el 37% (1,982 pacientes) recibían AC en el momento de incluirlos en el estudio, manteniendo su ingesta a lo largo del mismo. Los AC utilizados se dividían en warfarina ($n = 428$), clopidrogel ($n = 287$), enoxaparina ($n = 26$), aspirina ($n = 1,649$) o combinaciones ($n = 408$). El PSA medio fue de 6 ng/ml. En función del grupo de riesgo se dividían en: 41% bajo riesgo, 37% riesgo intermedio y 21% alto riesgo. Un 28% realizaban además deprivación hormonal (DH). El objetivo primario del estudio era valorar el riesgo de mortalidad específica de la enfermedad (MEE). Cabe señalar que los pacientes sin AC eran más jóvenes (mediana de 64 vs. 66 años, $p < 0.01$) y más frecuentemente tratados con cirugía (69 vs. 62%, $p < 0.01$). Tanto la puntuación Gleason como el estadio fueron similares en ambos grupos. Tras un seguimiento de 59 meses de mediana,

la MEE fue significativamente menor en los pacientes que tomaban AC frente a los que no (1 vs. 4% a 7 años y 4 vs. 10% a 10 años; $p < 0.01$). Por grupos de riesgo, la reducción de la mortalidad fue mayor en los pacientes de alto riesgo (8 vs. 2% a 7 años y 22 vs. 4% a 10 años; $p < 0.01$). Asimismo, se observó un menor riesgo de desarrollar metástasis óseas. El análisis en función del AC utilizado sugería que el efecto positivo se debía básicamente al uso de la aspirina. En el estudio multivariante, el uso de AC estaba independientemente asociado con un menor riesgo de muerte por CaP (HR: 0.53; $p < 0.01$). Otros factores independientes fueron la puntuación Gleason, el uso de radioterapia combinada con DH y el uso de estatinas.

Cohen, et al.⁴⁰ valoran una cohorte prospectiva con 189 pacientes que recibieron RTE tridimensional o radioterapia de intensidad modulada como tratamiento de rescate. La dosis media utilizada fueron 68 Gy y el PSA medio preRTE era de 0,5 ng/ml. Se excluyeron todos aquellos pacientes con DH. De toda la cohorte, un 31% realizaba tratamiento con AC. Por otro lado, se trataba de una cohorte de alto grado al ser un 35% de ellos T2, un 63% T3 y un 2% T4, así como presentar un 57% de ellos márgenes afectos. Tras un seguimiento medio de 50 meses, el análisis univariante objetiva relación con la supervivencia libre de recidiva bioquímica (SLRB) a cinco años, con la supervivencia global (SG) y con la SLEM; mientras que el estudio multivariante solo observa una mejora de la SLRB (HR: 0,35; IC 95%: 0.155-0.786).

Caon, et al.⁴¹ estudian la asociación existente entre los AC/estatinas y la comorbilidad con la supervivencia en una cohorte retrospectiva de 3,898 pacientes tratados con RTE. La edad media fue 70.3 años, utilizando un 23% de ellos estatinas y un 29% AC. El índice de comorbilidad de Charlson era de 0 en un 65%, 1 en un 25% y ≥ 2 en un 10%. Un 39% correspondía a un riesgo intermedio y un 44% a riesgo alto. Un 67% se hallaba en DH y la dosis mediana utilizada fue de 70 Gy. Seguimiento medio de 5.3 años. En el análisis multivariante, la ingesta de estatinas se asoció a una mejor supervivencia específica por cáncer ($p = 0.049$). Una mejor SG se asoció al tratamiento con estatinas y DH (ambos $p < 0.01$), con una tendencia deletérea con el uso de los AC ($p = 0.04$).

Finalmente, Katz, et al.⁴² revisan la relación entre AC y estatinas con el riesgo de CaP y la mejora de la supervivencia en una cohorte retrospectiva de 7,042 pacientes, 4,611 de ellos tratados con PR y 2,431 con RTE. Tras un seguimien-

to de cuatro años de mediana, en el estudio multivariante se objetivó asociación entre una menor mortalidad por cualquier causa tras PR (HR: 0,47; IC 95%: 0.30-0.75) o RTE (HR: 0,39; IC 95%: 0.25-0.59) y el uso de AC. También se objetiva dicha asociación por el uso de estatinas (HR tras PR: 0.35; IC 95%: 0.21-0.58; y HR tras RTE: 0.59; IC 95%: 0.37-0.94) Este estudio pone en evidencia la necesidad de una recogida de datos lo más amplia posible de cara a obtener el máximo de información en cuanto a las interrelaciones existentes.

DISCUSIÓN

De lo expuesto en la revisión, se infiere que los AC pueden contribuir a impedir el desarrollo, crecimiento y diseminación tumoral en los pacientes afectados de carcinoma prostático. En concreto pueden verse más beneficiados los pacientes con mayor riesgo de diseminación. A pesar de ello, sigue sin existir una información clara basada en ensayos clínicos adecuados.

Además, existen datos que avalan una menor agresividad en la presentación del CaP con el uso de AC⁴³, lo cual también puede ser de suma importancia a la hora de disminuir la mortalidad por el CaP, de gran incidencia y prevalencia en los países desarrollados. Aunque también se dispone de información en contra de esta correlación con el perfil de presentación del CaP¹⁰.

A día de hoy, la radioterapia con la adición de DH es el tratamiento estándar en el CaP de alto riesgo⁴⁴. Se ha constatado un claro beneficio en cuanto a supervivencia específica por cáncer, supervivencia global, supervivencia libre de recidiva clínica, de recidiva bioquímica o libre de diseminación a distancia⁴⁴. La DH puede ser administrada tanto de manera neoadyuvante como concomitante o adyuvante. Es habitual en los pacientes de alto riesgo su instauración de manera neoadyuvante para proseguir de manera concomitante y adyuvante durante un tiempo prolongado (de 1,5 a 3 años en total)⁴⁴. La justificación de juntar la DH a la irradiación de manera neoadyuvante radica en varios factores: la citorreducción del volumen prostático que nos permite aumentar las dosis sin tanta toxicidad, la disminución de la hipoxia tumoral aumentando la radiosensibilidad, el enlentecimiento del ciclo celular que implicaría una disminución de la repoblación celular durante la irradiación y finalmente un efecto directo de apoptosis sobre las células tumorales mediante un fenómeno de inmunomodulación⁴⁵. Sobre esta base se ha especulado que la administración neoadyuvante de DH e irradiación podría tener un efecto aditivo (confirmado en modelos animales) e incluso supraaditivo. Finalmente, la DH actuaría esterilizando las micrometástasis ocultas, mientras que la irradiación mataría las células tumorales independientemente de su hormonosensibilidad, en un fenómeno de cooperación espacial similar al de la quimioirradiación^{45,46}.

Derivado de todo ello podría pensarse que la adición de los AC a la irradiación pudiera jugar un papel similar al de la DH; en este caso, al impedir la diseminación metastásica a lo largo del desarrollo del cáncer⁴⁷. Dicha hipótesis parece reafirmarse con el trabajo de Rothwell, et al.⁴⁸, donde tras una ingesta prolongada de aspirina se diagnostican menos cánceres con metástasis de inicio, se disminuye el riesgo de desarrollo de metástasis y, finalmente, se reduce

el riesgo de mortalidad por cáncer, particularmente en los pacientes sin metástasis de inicio. Ello induce a pensar que la aspirina generaría tanto un enlentecimiento del crecimiento tumoral como una disminución de la diseminación metastásica. De ahí la importancia de no incluir pacientes metastásicos de inicio en todos aquellos ensayos clínicos que evalúan la reducción de la mortalidad específica por cáncer con el uso de AC³⁹. Por otro lado, Woodward, et al.⁴⁹ postulan que con la DH se aumenta la oxigenación tumoral, radiosensibilizando al tumor. El mecanismo implicado sería mediante la inhibición del factor de crecimiento vascular endotelial, lo cual impediría la neoproliferación de una red vascular frágil e ineficiente alrededor del tumor que limitaría el aporte de oxígeno. Este mismo mecanismo de antiangiogénesis podría generarse por la adición de los AC en un mecanismo aditivo junto a la irradiación e incluso sinérgico junto a la DH⁵⁰.

En cuanto a otras interrelaciones entre los AC y la irradiación, en el estudio de Anai, et al.⁵¹ se puede observar que la sobreexpresión de COX-2 eleva la radiorresistencia de las células del CaP. Con la adición a la irradiación de celecoxib a dosis crecientes se constata un aumento del efecto citolítico de la irradiación. Otros estudios muestran también la mayor resistencia a la irradiación de las células del CaP que sobreexpresan COX-2^{52,53}. Al igual que en el estudio de Anai, et al.⁵¹, otros trabajos con inhibidores selectivos de la COX-2 han mostrado su efecto radiosensibilizante⁵³⁻⁵⁵, incluso ante situaciones de hormonorrefractoriedad⁵²; aunque también disponemos de algún trabajo con información opuesta⁵⁶.

En cuanto a la relación entre AC y DH, un reciente trabajo pone en evidencia, tanto *in vitro* como *in vivo*, que tras la utilización del bloqueo hormonal completo con la utilización de flutamida como antiandrógeno se aumenta la expresión de COX-2, pudiendo estar este mecanismo implicado en el desarrollo de la resistencia a la DH⁵⁷. Esta información abre la puerta al estudio del tratamiento adyuvante del CaP con DH combinada con inhibidores de la COX-2 en un mecanismo de cooperación. El papel de la adyuvancia con DH y AC también es estudiado de manera prospectiva y comparativa con la utilización de privación hormonal intermitente (DHI) en la recidiva bioquímica tras PR. Utilizando bicalutamida a 150 mg al día en los periodos *on* en ambos grupos comparativos y etoricoxib 60 mg en los periodos *off* en el grupo de actuación. Se objetiva un mayor porcentaje de respuesta a la DHI y unos periodos *off* mayores con la utilización del inhibidor de la COX-2⁵⁸. Y, por último, también se puede obtener un efecto sinérgico de los AC y la DH al haberse constatado que algunos AC presentan un potente efecto inhibitor de la función del receptor androgénico³⁷. De todas maneras, debemos ser cautos con la utilización conjunta de AC y DH por el potencial riesgo de hepatotoxicidad, lo cual podría limitar el supuesto beneficio por la necesidad del abandono precoz de la DH⁵⁹.

La influencia de la sobreexpresión de la COX-2 y su relación con la supervivencia en los pacientes tratados con irradiación y DH queda también patente en un subestudio del ensayo Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02 (RTOG 92-02). Tras valorar a los 586 pacientes con suficiente información inmunohistoquímica al respecto, en el estudio multivariante se constató que el estado de sobreexpresión de la COX-2, como variable continua, es un

factor predictivo independiente de metástasis a distancia, de fallo bioquímico (según criterios ASTRO y Phoenix) y de cualquier fallo. Como covariable dicotómica, la sobreexpresión de COX-2 parece discriminar mejor la supervivencia de aquellos que reciben una secuencia corta de DH, frente a los que la reciben extensa. Este estudio da sustento a la posible asociación entre la expresión de COX-2 y la respuesta a la DH⁵⁰. Ello reafirma la necesidad de estratificar a nuestros pacientes con CaP en función de su expresión de COX-2 como factor pronóstico independiente, tanto de mayor hormono y radiorresistencia, como de peor supervivencia. En función de esta información podremos valorar el reforzar el tratamiento prolongando el tiempo de DH o mediante la adición de inhibidores de la COX, este último punto por estudiar.

De cara a valorar la posible cooperación en la adyuvancia del CaP se puede afirmar que el efecto de los inhibidores de la COX-2 se ha mostrado independiente de la respuesta a la DH en líneas de CaP *in vitro*^{52,60}, incluso a la hora de generar la apoptosis⁶¹. También se ha comprobado su efecto independiente de la irradiación³⁸, al no observarse diferencias en cuanto a su eficacia disminuyendo las tasas de recidiva bioquímica al iniciar su uso antes o después de la irradiación.

Otro papel ha jugar por los AC sería el de retrasar la necesidad de tratamiento tras la recidiva bioquímica. En un estudio fase II con enfermedad recurrente tras PR o RTE, Pruthi, et al.⁶² muestran la eficacia en la utilización de celecoxib en la disminución de la concentración de PSA, retrasando así la necesidad de tratamiento.

En relación a una mayor eficacia relativa entre diferentes AC, existe evidencia de que la aspirina, frente a otros AC, es el principal responsable en la prevención del CaP, al igual que en la disminución de su mortalidad^{10,12,20,39,63}. Aunque también existen estudios que no encuentran relación clara con la aspirina, ni con la dosis ni el tiempo de administración de la misma^{11,13,15,21,64}. También existen datos en cuanto a la prevención del CaP y a su menor agresividad con acetaminofeno (paracetamol)⁴³. En estudios *in vitro* con células de cáncer de próstata dependientes e independientes de andrógeno, el ibuprofeno frente a otros AC resultó ser muy superior en cuanto a la inducción de la apoptosis y la reducción de la supervivencia⁶⁵. Estos datos divergentes entre diferentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) quizás tengan que ver con el grado de inhibición de la vía COX, así como su carácter reversible o irreversible. Sabemos que estudios *in vivo* mostraron que se requiere un 95% de supresión de la actividad COX-1 para bloquear la agregación plaquetaria inducida por TxA2. Este grado de supresión, siendo además irreversible, solo se logra con aspirina. Los restantes AINE ejercen una inhibición reversible y de menor intensidad (entre el 50-95%)⁶⁶. De ello se puede deducir la necesidad de altas dosis de AINE a la hora de obtener un efecto beneficioso, dato confirmado en algún estudio de adenocarcinoma colorrectal⁶³. De alguna manera esto podría ser extrapolado al efecto de los diferentes AC sobre el cáncer.

Algunos de los resultados negativos en los estudios epidemiológicos presentados, o incluso las conclusiones, deben ser valorados con cautela ante la posibilidad de sesgos. En muchos de ellos pueden estar implicados factores de confusión tales como el uso de estatinas, el tipo de dieta,

el índice de masa corporal (IMC), el hábito tabáquico, la actividad física, los tratamientos practicados, las comorbilidades, el tamaño muestral, las dosis y los intervalos de AC utilizados o incluso la realización de diferentes protocolos de cribado y seguimiento del CaP^{16,17,67}. Cabe señalar que la mayoría de los estudios que contemplan el efecto positivo de los AC no recogen la toma de estatinas o a la inversa. Otro dato interesante se desprende del trabajo de Salinas, et al., en el cual se objetiva un efecto positivo a la hora de prevenir el cáncer en uno de los fenotipos concretos de expresión de la COX, en concreto el r12042763, lo cual abre las puertas a investigaciones en aquellos casos de sobreexpresión de COX ocasionadas por los polimorfismos de un solo nucleótido¹⁰.

En estudios retrospectivos, se ha observado que el uso de estatinas también está asociado con un menor riesgo de CaP, con presentaciones menos agresivas, con menores tasas de recidiva bioquímica y con una mayor supervivencia^{14,41,67-69}. Efectos similares se han observado en el cáncer de mama⁷⁰, no así con el de colon⁷¹. La toma de estatinas también podría estar relacionada con factores clínicos de presentación de la enfermedad como el nivel de PSA, el estadio o la puntuación Gleason^{67,68}. Su posible acción podría estar relacionada con el tipo de estatina, la dosis utilizada y el tiempo de uso, ya que se ha observado una reducción del riesgo de recidiva bioquímica en relación con el incremento de la dosis⁷⁰. En base a estudios preclínicos, el potencial anticanceroso de las estatinas se basaría en su capacidad antiproliferativa, proapoptótica, radiosensibilizante y reguladora del perfil lipídico^{67,68}.

Volviendo al papel de los AC, se precisa una terapia de larga duración con AC (entre 5 y 7,5 años) para obtener los beneficios en la quimioprevención del CaP y otros cánceres como el colorrectal. Además, existe un periodo de latencia para obtener los beneficios en cuanto a la presentación y la mortalidad del cáncer, que en el caso del CaP será mayor a cinco años, probablemente entre 8 y 15 años^{5-9,12,21}. Dicho periodo de latencia también se ha comprobado necesario con el acetaminofeno (paracetamol)⁴³. Por otro lado, interrupciones en su toma harían perder todo el beneficio obtenido en cuanto a su prevención⁵. Estos datos plantean la posibilidad de iniciar la ingesta de aspirina a baja dosis entre los 40-50 años de cara a prevenir la presentación, agresividad y mortalidad por CaP^{50,72}. Quedaría por clarificar la dosis y la duración para obtener el máximo beneficio. Todo ello debe ser valorado en relación a la posible toxicidad ocasionada. Existe cierta evidencia a favor y en contra de una relación entre dosis y respuesta con el uso de la aspirina y su efecto beneficioso, aunque una reciente declaración de consenso estima superiores los beneficios^{6,7,21}. La utilización de dosis bajas (entre 75 a 300 mg diarios) frente a dosis altas (≥ 500 mg) sigue previniendo la incidencia y mortalidad por cáncer, presentando un perfil de toxicidad más adecuado^{5,7,12,72}. A pesar de la utilización de dosis bajas de aspirina, la incidencia de úlceras gastroduodenales sigue siendo del 11%⁷³. Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de sangrado gastroduodenal serían la existencia de úlcera o sangrado gastrointestinal previo, las dosis más elevadas de aspirina, la edad mayor de 70 años, el uso de AINE y corticoides concomitantes y la infección por *Helicobacter pylori*⁷⁴. Por ello es necesario tener presente la prevención

de la toxicidad gastrointestinal con la adición de inhibidores de la bomba de protones que han demostrado su eficacia en este punto⁷⁴. Por otro lado, se ha objetivado una disminución del riesgo de sangrado extracraneal con el uso prolongado de la aspirina, lo cual aporta datos sobre su seguridad a largo plazo⁷⁵.

Es por su perfil tóxico, particularmente el riesgo de hemorragias severas, que se ha limitado su uso en la prevención del cáncer⁷⁴. Ello se podría contrarrestar con los estudios epidemiológicos que demuestran que su uso regular presenta efectos protectores en la ECV⁷².

Para finalizar, recientes hallazgos relacionan la privación andrógena con un riesgo mayor de desarrollo de cáncer colorrectal⁷⁶. Al beneficio obtenido por la ingesta continuada de aspirina en cuanto a prevenir la mortalidad por CaP se le sumaría el hecho de contrarrestar el mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal en los pacientes con DH⁷⁷. Además, según algunos estudios preclínicos y clínicos, podría prevenir la rectitis radioinducida⁷⁷; aunque también disponemos de trabajos que refieren un aumento la gravedad con su uso⁷⁸.

CONCLUSIÓN

Se han objetivado efectos positivos de los AC, especialmente la aspirina, sobre el CaP en relación a su incidencia, perfil de presentación, velocidad de progresión y desarrollo de metástasis. Todo ello puede repercutir de manera considerable en la supervivencia del CaP. Más aun teniendo en cuenta la alta incidencia y prevalencia del mismo, y del mayor efecto de la aspirina sobre los pacientes de alto riesgo. Todo lo expuesto sugiere que la aspirina pudiera jugar un papel importante en la quimioprevención y el tratamiento del CaP, siempre y cuando el balance riesgo/beneficio de su uso así lo aconsejara. Su efecto se sumaría de este modo al de las terapias establecidas en la actualidad para el cáncer de próstata de alto riesgo, como son la irradiación y la privación hormonal. Consistiría en un ejercicio de cooperación temporoespacial hasta ahora no evaluado y que encierra, si así se confirmara, un gran potencial. Por tanto, son necesarios estudios aleatorizados que den respuesta a estas cuestiones. De ahí se derivaría la necesidad de incluir en futuras investigaciones a los pacientes en tratamiento con irradiación y privación hormonal, recogiendo una serie de ítems relacionados con la presentación, evolución y mortalidad del CaP como son la ingesta de AC y/o estatinas, el tiempo de uso, el tipo y la dosis de los mismos. Y además otros factores que puedan confundir los resultados, como la dieta, la actividad diaria, el peso, el IMC, el hábito tabáquico y la frecuencia y tipo de cribado de su CaP.

BIBLIOGRAFÍA

- Sørensen HT, Baron JA. Hypercoagulability preceding cancer. Venous thromboembolism and subsequent cancer risk. *J Thromb Haemost*. 2005;3(3):583-4.
- Prandoni P, Lensing A, Büller H, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med*. 1992; 327(16):1128-33.
- Mandalà M, Barni S, Prins M, et al. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a prospective trial. *Ann Oncol*. 2010;21(4):871-6.
- Moyad M. An introduction to aspirin, NSAIDs, and COX-2 inhibitors for the primary prevention of cardiovascular events and cancer and their potential preventive role in bladder carcinogenesis: part II. *Semin Urol Oncol*. 2001;19(4):306-16.
- Streicher SA, Yu H, Lu L, Kidd MS, Risch HA. Case-control study of aspirin use and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(7):1-10.
- Cuzick J, Thorat MA, Bosetti C, et al. Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. *Ann Oncol*. 2015;26(1): 47-57.
- Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JFF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2011; 377(9759):31-41.
- Jacobs E, Newton C, Gapstur S, Thun M. Daily Aspirin Use and Cancer Mortality in a Large US Cohort. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(16):1208-17.
- Cao Y, Nishihara R, Wu K, et al. Population-wide impact of long-term use of aspirin and the risk for cancer. *JAMA Oncol*. 2016;2(6):762-9.
- Salinas CA, Kwon EM, FitzGerald LM, et al. Use of aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory medications in relation to prostate cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2010;172(5):578-90.
- Dhillon PK, Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci EL. Long-term aspirin use and the risk of total, high-grade, regionally advanced and lethal prostate cancer in a prospective cohort of health professionals, 1988-2006. *Int J Cancer*. 2011;128(10):2444-52.
- Perron L, Bairati I, Moore L, Meyer F. Dosage, duration and timing of nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of prostate cancer. *Int J Cancer*. 2003;106(3):409-15.
- Dasgupta K, Di Cesar D, Ghosn J, Rajan R, Mahmud S, Rahme E. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer occurrence. *Cancer J*. 2006;12(2):130-5.
- Alizadeh M, Sylvestre M-P, Zilli T, et al. Effect of statins and anticoagulants on prostate cancer aggressiveness. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(4):1149-53.
- Brasky TM, Velicer CM, Kristal AR, Peters U, Potter JD, White E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(12):3185-8.
- Menezes RJ, Swede H, Niles R, Moysich KB. Regular use of aspirin and prostate cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*. 2006;17(3):251-6.
- Bosetti C, Talamini R, Negri E, Franceschi S, Montella M, La Vecchia C. Aspirin and the risk of prostate cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2006;15(1):
- Coogan PF, Kelly JP, Strom BL, Rosenberg L. Statin and NSAID use and prostate cancer risk. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(7):752-5.
- Assayag J, Pollak MN, Azoulay L. The use of aspirin and the risk of mortality in patients with prostate cancer. *J Urol*. 2015;193(4):1220-5.
- Mahmud SM, Franco EL, Aprikian AG. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2010;127(7):1680-91.
- Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet*. 2007;369(9573):1603-13.
- Doutremepuich C, Aguejoui O, Desplat V, Eizayaga FX. Paradoxical effect of aspirin. *Thrombosis*. 2012;2012:676237.
- Aparicio Gallego G, Díaz Prado S, Jiménez Fonseca P, García Campeño R, Cassinello Espinosa J, Antón Aparicio L. Cyclooxygenase-2 (COX-2): a molecular target in prostate cancer. *Clin Transl Oncol*. 2007;9(11):694-702.
- Cheng I, Liu X, Plummer S, Krumroy L, Casey G, Witte J. COX2 genetic variation, NSAIDs, and advanced prostate cancer risk. *Brit J Cancer*. 2007;97(4):557-61.
- Zhang H, Xu Y, Zhang Z, Liu R, Ma B. Association between COX-2 rs2745557 polymorphism and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *BMC Immunol*. 2012;13(1):14.
- Miao L, Grebhardt S, Shi J, Peipe I, Zhang J, Mayer D. Prostaglandin E2 stimulates S100A8 expression by activating protein kinase A and CCAAT/enhancer-binding-protein-beta in prostate cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012;44(11):1919-28.

27. Xia D, Wang D, Kim S-H, Katoh H, DuBois RN. Prostaglandin E2 promotes intestinal tumor growth via DNA methylation. *Nat Med*. 2012;18(2):224-6.
28. Montejo C, Barcia E, Negro S, Fernández-Carballido A. Effective anti-proliferative effect of meloxicam on prostate cancer cells: development of a new controlled release system. *Int J Pharm*. 2010;387(1-2):223-9.
29. Tinsley HN, Grizzle WE, Abadi A, et al. New NSAID targets and derivatives for colorectal cancer chemoprevention. *Recent Results Cancer Res*. 2012;191:105-20.
30. Yoo J, Lee YJ. Aspirin enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in hormone-refractory prostate cancer cells through survivin down-regulation. *Mol Pharmacol*. 2007;72(6):1586-92.
31. Chiang N, Arita M, Serhan CN. Anti-inflammatory circuitry: lipoxin, aspirin-triggered lipoxins and their receptor ALX. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 73(3-4):163-77.
32. Lloyd FP, Slivova V, Valachovicova T, Sliva D. Aspirin inhibits highly invasive prostate cancer cells. *Int J Oncol*. 2003;23(5):1277-83.
33. Wynne S, Djakiew D. NSAID inhibition of prostate cancer cell migration is mediated by Nag-1 Induction via the p38 MAPK-p75(NTR) pathway. *Mol Cancer Res*. 2010;8(12):1656-64.
34. Gao P, Guan L, Zheng J. Role of leukotriene B4 in celecoxib-mediated anticancer effect. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;402(2):308-11.
35. Kawahara T, Ishiguro H, Hoshino K, et al. Analysis of NSAID-activated gene 1 expression in prostate cancer. *Urol Int*. 2010;84(2):198-202.
36. Lincová E, Hampl A, Pernicová Z, et al. Multiple defects in negative regulation of the PKB/Akt pathway sensitise human cancer cells to the antiproliferative effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biochem Pharmacol*. 2009;78(6):561-72.
37. Pan Y, Zhang J-S, Gazi MH, Young CYF. The cyclooxygenase 2-specific nonsteroidal anti-inflammatory drugs celecoxib and nimesulide inhibit androgen receptor activity via induction of c-Jun in prostate cancer cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(8):769-74.
38. Choe KS, Correa D, Jani AB, Liauw SL. The use of anticoagulants improves biochemical control of localized prostate cancer treated with radiotherapy. *Cancer*. 2010;116(7):1820-6.
39. Choe KS. Aspirin use and the risk of prostate cancer death in men treated with RP or EBRT: Results from the CaPSURE database. *ASTRO 52nd*. 2010: Abstract 270.
40. Cohen R, Li T, Horwitz E, et al. Aspirin use reduces the risk of biochemical failure and distant metastases following post-prostatectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(2):S391-2.
41. Caon J, Paquette M, Pickles T. Statin and ASA use in regards to comorbidity and outcome in men with prostate cancer treated with curative intent radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(2):S420.
42. Katz MS, Carroll PR, Cowan JE, Chan JM, D'Amico AV. Association of statin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use with prostate cancer outcomes: results from CaPSURE. *BJU Int*. 2010;106(5):627-32.
43. Jacobs EJ, Newton CC, Stevens VL, Gapstur SM. A large cohort study of long-term acetaminophen use and prostate cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(7):1322-8.
44. Vilar-González S, Maldonado-Pijuan X, Andrés-García I. [Does the pharmacological class effect between the different luteinizing hormone releasing hormone analogues used in the treatment of prostate cancer have to be assumed?]. *Actas Urol Esp*. 2010;34(9):749-57.
45. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(3):646-55.
46. Zietman AL, Prince EA, Nakfor BM, Park JJ. Androgen deprivation and radiation therapy: sequencing studies using the Shionogi in vivo tumor system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38(5):1067-70.
47. Hejna M, Raderer M, Zielinski C. Inhibition of Metastases by Anticoagulants. *J Nat Cancer Inst*. 1999;91(1):22-36.
48. Rothwell PM, Wilson M, Price JF, Belch JFF, Meade TW, Mehta Z. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet*. 2012;379(9826):1591-601.
49. Woodward W, Wachsberger P, Burd R, Dicker A. Effects of androgen suppression and radiation on prostate cancer suggest a role for angiogenesis blockade. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2005;8(2):127-32.
50. Khor L-Y, Bae K, Pollack A, et al. COX-2 expression predicts prostate-cancer outcome: analysis of data from the RTOG 92-02 trial. *Lancet Oncol*. 2007;8(10):912-20.
51. Anai S, Tanaka M, Shiverick KT, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 correlates with resistance to radiation in human prostate adenocarcinoma cells. *J Urol*. 2007;177(5):1913-7.
52. Wen B, Deutsch E, Eschwege P, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor NS398 enhances antitumor effect of irradiation on hormone refractory human prostate carcinoma cells. *J Urol*. 2003;170(5):2036-9.
53. Nakata E, Mason KA, Hunter N, et al. Potentiation of tumor response to radiation or chemoradiation by selective cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(2):369-75.
54. Kishi K, Petersen S, Petersen C, et al. Preferential enhancement of tumor radioresponse by a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res*. 2000;60(5):1326-31.
55. Handrick R, Ganswindt U, Faltin H, et al. Combined action of celecoxib and ionizing radiation in prostate cancer cells is independent of pro-apoptotic Bax. *Radiother Oncol*. 2009;90(3):413-21.
56. Ohneseit PA, Kriebel G, Dittmann K, Kehlbach R, Rodemann HP. Inhibition of cyclooxygenase-2 activity by celecoxib does not lead to radiosensitization of human prostate cancer cells in vitro. *Radiother Oncol*. 2007;82(2):229-38.
57. Cai Y, Lee Y-F, Li G, et al. A new prostate cancer therapeutic approach: combination of androgen ablation with COX-2 inhibitor. *Int J Cancer*. 2008;123(1):195-201.
58. Di Silverio F, Sciarra A, Gentile V. Etoricoxib and intermittent androgen deprivation therapy in patients with biochemical progression after radical prostatectomy. *Urology*. 2008;71(5):947-51.
59. D'Amico AV, Kantoff PW, Chen M-H. Aspirin and hormone therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(26):2737-8.
60. Shigemura K, Shirakawa T, Wada Y, et al. Antitumor effects of etodolac, a selective cyclooxygenase-II inhibitor, against human prostate cancer cell lines in vitro and in vivo. *Urology*. 2005;66(6):1239-44.
61. Hsu A, Ching T, Wang D, Song X, Rangnekar V, Chen C. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib induces apoptosis by blocking Akt activation in human prostate cancer cells independently of Bcl-2. *J Biol Chem*. 2000;275(15):11397-403.
62. Pruthi RS, Derksen JE, Moore D, et al. Phase II trial of celecoxib in prostate-specific antigen recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy or radical prostatectomy. *Clin Cancer Res*. 2006;12(7 Pt 1):2172-7.
63. Friis S, Riis AH, Erichsen R, Baron JA, Sørensen HT. Low-Dose Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Colorectal Cancer Risk: A Population-Based, Case-Control Study. *Ann Intern Med*. 2015;163(5):347-355.
64. Mahmud SM, Franco EL, Turner D, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer risk: a population-based nested case-control study. *PLoS One*. 2011;6(1):e16412.
65. Andrews J, Djakiew D, Krygier S, Andrews P. Superior effectiveness of ibuprofen compared with other NSAIDs for reducing the survival of human prostate cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002;50(4):277-84.
66. Howard PA, Delafontaine P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(4):519-25.
67. D'Amico AV. Statin use and the risk of prostate-specific antigen recurrence after radiation therapy with or without hormone therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2651-2.
68. Gutt R, Tonlaar N, Kunnavakkam R, Karrison T, Weichselbaum RR, Liauw SL. Statin use and risk of prostate cancer recurrence in men treated with radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2653-9.
69. Marcella SW, David A, Ohman-Strickland PA, Carson J, Rhoads GG. Statin use and fatal prostate cancer: A matched case-control study. *Cancer*. 2012;118(16):4046-52.
70. Ahern TP, Pedersen L, Tarp M, et al. Statin prescriptions and breast cancer recurrence risk: a danish nationwide prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(19):1461-8.
71. Ng K, Ogino S, Meyerhardt JA, et al. Relationship between statin use and colon cancer recurrence and survival: results from CALGB 89803. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(20):1540-51.
72. Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016;164(12):836-45.

73. Yeomans ND, Lanas A, Talley N, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(9):795-801.
74. Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(1):163-73.
75. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FGR, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet.* 2012;379(9826):1602-12.
76. Gillessen S, Templeton A, Marra G, Kuo Y-F, Valtorta E, Shahinian VB. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(23):1760-70.
77. Doi H, Kamikonya N, Takada M, et al. The Impact of low-dose aspirin on radiation proctitis in rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(2):S722.
78. Takeda K, Ogawa Y, Ariga H, et al. Clinical correlations between treatment with anticoagulants/antiaggregants and late rectal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Anticancer Res.* 2009;29(5):1831-4.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tratamiento multidisciplinario en el cáncer de cabeza y cuello

José Barrera-Franco^{1,*}, Francisco Gallegos-Hernández², Martín Granados-García³ y Héctor Gurrola-Machuca⁴

¹Dirección del Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, Estado de México, México; ²Departamento de cabeza y cuello, Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional s. XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México; ³Departamento de cabeza y cuello, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; ⁴Departamento de cabeza y cuello, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad De México, México

Recibido el 14 de agosto de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017
Disponibile en Internet el 06 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Tratamiento multidisciplinario;
Cáncer de cabeza y cuello

KEY WORDS

Multidisciplinary management;
Head and neck cancer

Resumen Artículo de revisión cuyo objetivo es dar a conocer a la comunidad médica lo que se considera como el estándar de oro en el tratamiento multidisciplinario de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Se realizó revisión en PubMed de las publicaciones realizadas entre enero de 2010 y diciembre de 2015. La búsqueda empleó los términos «interdisciplinario», «multidisciplinario», «grupos de tratamiento», «rondas clínicas», «juntas de tumores» y «cáncer de cabeza y cuello» (n = 57). Posteriormente, se seleccionó y analizó la información relacionada con experiencias específicas en cabeza y cuello (n = 29). La información relevante se muestra a continuación. Se añade el tratamiento de estas neoplasias en México según las guías terapéuticas de las Instituciones de Salud que tienen el mayor número de pacientes con esta patología. (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abstract Review article related to gold standard in the multidisciplinary approach to patients with head and neck cancer. Review was carried out in medical data bases, publications between January 2010 and December 2015. Keywords used were «interdisciplinary», «multidisciplinary», «management groups», «clinical rounds», «tumor boards», and «head and neck cancer» (n = 57). Information related to specific experiences in head and neck management was critically reviewed, and relevant information presented (n = 29). Head and neck cancer approach in Mexico is added, based on clinical guidelines from health institutions that have the greatest number of patients with this condition.

*E-mail para correspondencia: coe2005dir@yahoo.com.mx (J.L Barrera-Franco)

INTRODUCCIÓN

El objetivo del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, como en otras neoplasias, es obtener control locorregional y, en consecuencia, mejorar la supervivencia; debido a las regiones anatómicas involucradas en esta patología, su tratamiento tiene repercusión importante en la calidad de vida de los pacientes, como en la ventilación, la deglución y la fonación, por lo que en el flujograma terapéutico, la calidad de vida tiene importancia fundamental. Las metas terapéuticas en el cáncer de cabeza y cuello son: (a) evitar lesiones derivadas de procedimientos destinados a ayudar al paciente, (b) ofrecer servicios eficaces basados en el conocimiento científico y evitar las opciones terapéuticas sin beneficio comprobado, (c) ofrecer un tratamiento individualizado que respete y responda a las preferencias, necesidades y valores del paciente, (d) ofrecer atención oportuna, reduciendo los tiempos de espera y las demoras perjudiciales, (e) aumentar la eficiencia del servicio, optimizando equipos, suministros, ideas y energía, y (f) ofrecer atención equitativa sin que las características personales, de género, etnicidad, geografía y situación económica social tengan influencia alguna¹.

En relación a la terapéutica, es importante precisar que en estadios clínicos tempranos el tratamiento único, ya sea con cirugía o con radioterapia (RT), es el pilar fundamental y que en enfermedad localmente avanzada el tratamiento multidisciplinario es necesario, por lo que cirujanos, médicos oncólogos y radioterapeutas son los profesionales responsables del control tumoral. En pacientes sometidos a cirugía, la quimioterapia (QT) asociada a RT en forma adyuvante se indica cuando hay factores pronósticos adversos en el espécimen quirúrgico, como márgenes de resección involucrados o cercanos, múltiples metástasis ganglionares o cuando hay diseminación ganglionar extracapsular. La quimiorradioterapia (QTRT) concomitante, precedida o no por QT de inducción (QTI), está indicada en etapas locorregionalmente avanzadas o en el intento de conservación orgánica, principalmente laringe. En pacientes con carcinoma recurrente y/o metastásico, la QT y un mejor enfoque de apoyo son las principales opciones, aunque los tratamientos locales, como reirradiación y cirugía de rescate, también son considerados según el caso. Los tratamientos de carcinomas localmente avanzados y recurrentes y/o metastásicos han evolucionado y se han realizado esfuerzos importantes para mejorar aún más los resultados, sobre todo con la adición de nuevos biológicos, como los dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico para el manejo de la enfermedad localmente avanzada, recurrente o metastásica concomitante con radio o QT².

CONCEPTO DE TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO

El tratamiento multidisciplinario (MMD) es la columna vertebral de la gestión de alta calidad en el tratamiento del cáncer en general y en el de cabeza y cuello en particular. Los grupos de MMD son equipos de trabajo compuestos por diferentes especialistas de la salud que se reúnen con cierta frecuencia y de manera regular para analizar conjuntamente casos clínicos de manera prospectiva e individual (uno a uno), con el fin de formular recomendaciones sobre la mejor

gestión clínica. El objetivo del MMD es garantizar que todos los pacientes se beneficien de un equipo de especialistas que puedan compartir su experiencia, conocimiento y perspectiva personal. Otra definición recientemente consensada de MMD es la de alianzas de profesionales médicos y de la salud relacionados con una enfermedad tumoral específica cuyo enfoque para el tratamiento es guiado por la disposición de tomar decisiones clínicas basadas en la evidencia científica y de coordinar la prestación asistencial en todas las etapas del proceso, alentando a los pacientes a tomar un papel activo en su cuidado³. El objetivo del equipo de MMD es promover una mejor toma de decisiones clínicas asegurando que todas las pruebas diagnósticas, opciones y recomendaciones de tratamiento sean las más adecuadas para cada paciente. Las funciones secundarias son la educación continua, la mejora en la calidad de atención de los pacientes, el desarrollo de directrices estándar de gestión de pacientes y la participación en investigación clínica. Los objetivos finales de la atención sanitaria basada en el MMD son mejorar la supervivencia local con adecuada calidad de vida. El MMD puede darse mediante clínicas multidisciplinarias o comités de tumores. En estas reuniones, varios especialistas examinan a los pacientes de manera secuencial y ordenada, llevando a cabo los procedimientos de diagnóstico de manera coordinada y considerando las opciones de tratamiento. Existen dos versiones de las clínicas conjuntas: una donde todos los casos son presentados y analizados brevemente, y otra en el que solo casos específicos complejos se analizan a profundidad. Los resultados positivos dependen de la presencia de profesionales calificados, la preparación y selección de los casos, la estructura de la reunión, la experiencia, el liderazgo eficiente y las interacciones entre los médicos presentes. Las fortalezas del MMD están basadas en sus beneficios (Tabla 1). Las limitaciones en la implementación de este enfoque se relacionan con la necesidad de tiempo, espacio y recursos materiales. Sin embargo, hay oportunidades para adoptar este enfoque, ya que existe la necesidad de optimizar recursos humanos y físicos, disminuyendo los costos de los servicios de salud. Los integrantes de los grupos de MMD están generalmente compuestos de un grupo central, un grupo de apoyo médico y un grupo de apoyo administrativo. En el primer caso, los integrantes incluyen a: cirujanos oncólogos, médicos oncólogos, oncólogos radioterapeutas, patólogos, cirujanos plásticos-reconstructores, cirujanos maxilofaciales, paliativistas, enfermeras oncólogas y psicooncólogos. Los integrantes del grupo de apoyo médico incluyen a odontólogos, terapeutas del lenguaje, especialistas de cuidados paliativos, nutricionistas, trabajadores sociales y fisioterapeutas. Dentro del grupo de apoyo administrativo se incluye el coordinador del equipo de MMD, un administrador de datos y una secretaria, idealmente. Wiederholt⁴ discute el papel coordinador de la unidad de enfermería oncológica con el fin de reducir diferencias mediante la continuidad de la atención, la promoción de un enfoque interdisciplinario y la mejora de la calidad de vida centrada en el paciente. Igualmente, Leib⁵ evidencia que los médicos especialistas concentran su atención mayoritariamente en estructuras corporales (88%), sus funciones (76%) y factores ambientales (21%); sin embargo, varios aspectos del funcionamiento relacionados con actividades de la vida diaria y aspectos socioemocionales no son tratados por médicos oncólogos y deben ser tratados oportunamente

Tabla 1. Beneficios de la implementación de equipos de MMD en el tratamiento del cáncer

Paciente
<ul style="list-style-type: none"> - Mejor calidad de vida y mayor posibilidad de respuesta clínica, producto de un mejor diagnóstico, estadificación, tratamiento y rehabilitación. - Menores tiempos de espera entre cada etapa del servicio. - Mejor experiencia en la atención. - Mayor probabilidad de recibir atención de acuerdo a guías de práctica clínica. - Mayor satisfacción y bienestar psicológico.
Equipo médico
<ul style="list-style-type: none"> - Mejor comunicación, coordinación y dinámica entre los miembros. - Mayor probabilidad de aplicar la medicina basada en la evidencia. - Rutas de trabajo más claras. - Aprendizaje multidisciplinario continuo. - Mayor acceso a información y participación en estudios clínicos. - Mayor posibilidad de implementar guías de práctica clínica. - Mayor satisfacción en el trabajo y bienestar psicológico de los miembros.
Institución de salud
<ul style="list-style-type: none"> - Optimización de recursos de humanos y físicos producto de la mejora en la coherencia, comunicación, coordinación y toma de decisiones clínicas. - Menor número de consultas. - Disminución de costos en el servicio. - Uso racional de los recursos sanitarios.

por otros profesionales de la salud, integrantes del equipo de MMD.

EXPERIENCIAS INTERNACIONALES DE MANEJO MULTIDISCIPLINARIO EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

La influencia en la toma de decisiones por parte de equipos de MMD ha sido poco estudiada, en general existen escasas pruebas de alto nivel que evalúen los efectos benéficos de los equipos de MMD sobre la calidad de la atención. Wheless⁶ determinó la eficacia del equipo de MMD sobre el diagnóstico, la estadificación y el plan de tratamiento de un grupo de pacientes con cáncer de cabeza y cuello. El estudio consistió en un análisis prospectivo con 120 pacientes consecutivos; antes y después de la presentación de cada paciente en la junta de tumores se desarrollaron discusiones conjuntas sobre el diagnóstico, estadio clínico y plan de tratamiento. Aproximadamente el 27% de los pacientes tuvo cambio en el diagnóstico, estadio o plan de tratamiento. El cambio en el tratamiento fue significativamente más común en los casos de malignidad, 24 vs. 6% ($p = 0.0199$). Los cambios de tratamiento se dieron mayoritariamente por la adición del MMD ($p = 0.0084$). El estudio concluye que un comité de tumores multidisciplinario influye de manera significativa en el diagnóstico y el tratamiento.

Nguyen⁷ realizó un análisis retrospectivo de 213 pacientes con tumores localmente avanzados en una sola institución;

todos los tratamientos se ajustaron a las recomendaciones del equipo de MMD, 115 pacientes fueron a QT y RT y 98 recibieron RT posoperatoria. No hubo diferencias en la supervivencia, recurrencia locorregional y metástasis entre los dos grupos, la supervivencia fue comparable a las tasas de supervivencia reportados por estudios aleatorizados. El estudio identificó el sitio de la enfermedad como factor determinante para la selección del tratamiento. El estudio demuestra que el enfoque de MMD generó resultados óptimos en el tratamiento, con tasas de supervivencia global comparables a las reportadas en ensayos clínicos aleatorizados.

Stalfors⁸ evaluó la calidad del MMD basándose en dos preguntas: ¿cuántas veces puede establecerse con éxito un diagnóstico, clasificación y plan de tratamiento en el primer contacto del paciente con el equipo de MMD? y ¿cuáles son las razones para el fracaso? El estudio concluye que la validez de las decisiones adoptadas en el equipo de MMD es satisfactoria y que la telemedicina no afecta la calidad de las decisiones.

Kelly⁹ llevó cabo un estudio que tuvo como objetivo determinar el impacto de la atención del MMD sobre indicadores medibles de calidad clínica, estos indicadores incluyeron: evaluación dental y nutricional, acceso a tomografía por emisión de positrones (PET) según indicación, QT en estadios III/IV, QT posoperatoria en casos de rotura capsular o márgenes positivos y tiempos entre cirugía y RT. El estudio realizó comparaciones en la adhesión a los indicadores en pacientes tratados antes (pre-MMD) y después (pos-MMD) del MMD. El tratamiento pos-MMD se asoció con una mayor adherencia a los indicadores. Los pacientes con MMD registraron mayores tasas de evaluación dental (59% vs. 22%, $p < 0.0001$), nutricional (57 vs. 39%, $p = 0.015$), PET (41 vs. 2%, $p < 0.0001$), QTRT en enfermedad localmente avanzada (66 vs. 16%, $p < 0.0001$) y QTRT adyuvante en enfermedad de alto riesgo (49 vs. 16%, $p < 0.0001$). El intervalo entre la cirugía y la RT fue más corto en el grupo pos-MMD ($p = 0.009$), al igual que la duración media de la hospitalización ($p = 0.002$). Este estudio pone de manifiesto las ventajas medibles de los equipos de MMD.

Otro estudio¹⁰ evaluó el efecto del MMD al comparar un grupo de pacientes que había tenido acceso al MMD, 395 pacientes, frente a un grupo sin MMD, 331 pacientes. En el grupo con MMD, los pacientes en etapa IV presentaron supervivencias a cinco años significativamente mayores respecto a los que no tuvieron acceso al MMD (HR: 0.69; $p = 0.004$).

Muchos pacientes referidos a centros de atención terciaria frecuentemente se presentan con estudios de imagen que requieren reinterpretación. Loevner¹¹ evaluó el valor clínico de reinterpretarlos en un equipo de MMD. Las tomografías y resonancias magnéticas de 136 pacientes fueron reinterpretadas por un radiólogo en el marco de un equipo de MMD. La verificación de cambio en el diagnóstico se confirmó mediante análisis patológico (75%), hallazgos radiológicos (18%), o seguimiento clínico y de imagen (7%). Los cambios en interpretación se produjeron en 56 pacientes (41%); en 46 (34%) se hicieron cambios en la clasificación TNM. Tres pacientes con un diagnóstico inicial de cáncer resultaron erróneos y seis pacientes tenían un diagnóstico de segundo primario ausente en el diagnóstico original. Los cambios en la interpretación de las imágenes alteraron el tratamiento en 55 de 56 pacientes (98%) y afectó el pronóstico en 53 (95%, $p < 0.001$). El estudio concluye que la

reinterpretación de imágenes en el equipo de MMD tiene un efecto significativo sobre la clasificación, el tratamiento y el pronóstico.

Birchall¹² al comparar el proceso estándar de atención y la supervivencia a dos años entre dos cohortes de pacientes, halló mayores tasas de supervivencia en los pacientes tratados por un equipo de MMD (HR: 0.7; $p = 0.02$). Por otro lado, Mullan¹³ exploró la relación entre el tiempo necesario para discutir cada caso, el número de especialistas y el tipo de caso. Un total de 105 casos fueron discutidos en 10 reuniones de MMD. Se cronometró cada discusión, se registró el número de especialistas, el diagnóstico y las características de cada paciente. Los tiempos tuvieron una media de 2 min (1 - 8 min), la discusión tuvo relación directamente proporcional con el número de especialistas ($p < 0.001$). Las discusiones de mayor duración se presentaron con pacientes en estadio T avanzado ($p = 0.006$), N avanzado ($p = 0.009$), de mayor edad ($p = 0.02$) y de sexo masculino ($p = 0.05$). Los hallazgos histológicos y el sitio del tumor no fueron factores significativos en la duración de las discusiones. La mayoría de las discusiones sobre pacientes con tumores en estadio clínico temprano fueron cortas (T1: 58% y < 60 años, media de 90 s); estos pacientes requirieron poca discusión y su tratamiento pudo ser planificado razonablemente de acuerdo a protocolos, dejando más tiempo y recursos a aquellos que requirieron mayor debate multidisciplinario, lo que implica que entre más avanzada la etapa, mayor complejidad del caso y, por tanto, mayor tiempo de discusión.

Hasta la fecha, la evaluación de la calidad de vida ha sido solo una herramienta de investigación y no se ha incorporado en la práctica clínica. Oates¹⁴ coordinó un estudio prospectivo para evaluar la calidad de vida; se incluyeron 288 pacientes, 134 completaron el cuestionario de calidad de vida EORTC C30 (QLQ-C30) módulo de cabeza y cuello CLQ-H&N35, antes del tratamiento y a los tres, seis y 12 meses después de finalizada la terapia. El estudio demostró la necesidad de evaluar la calidad de vida dentro de un equipo de MMD como parte del cuidado de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

La planificación de la rehabilitación de manera simultánea con el tratamiento antitumoral dentro de un equipo de MMD reduce la morbilidad postratamiento, al acortar el tiempo de rehabilitación y recuperación¹⁵. Un estudio evaluó el efecto de un programa de rehabilitación postratamiento dentro del enfoque de MMD ($n = 27$), el programa incluyó ocho semanas de control nutricional, caminatas de seis minutos, controles de peso corporal, control de ansiedad y evaluación de calidad de vida al inicio y al final del programa. Los pacientes mejoraron la distancia de la caminata (tamaño del efecto = 0.8), el 78% de los pacientes mantuvieron o aumentaron su peso corporal, presentaron reducción significativa en la gravedad del insomnio, dolor, debilidad, anorexia, falta de aliento, depresión y angustia, y en general mejoraron su calidad de vida (tamaño del efecto = 0.6-0.9). En resumen, el programa de rehabilitación interdisciplinaria es beneficioso para pacientes con cáncer de cabeza y cuello^{16,17}.

El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello puede implicar incapacidad parcial o total de comunicación; un enfoque multidisciplinario con terapia del habla y del lenguaje (THL) puede ayudar al paciente a maximizar su funcionalidad y determinar cuando se requiera métodos adicionales de apoyo,

al evaluar el efecto MMD en el cumplimiento de la THL. Machin y Starmer^{18,19} encontraron que los pacientes evaluados inicialmente mediante la clínica multidisciplinaria atendieron mejor la THL que los que no lo hicieron ($p < 0.0001$).

EXPERIENCIAS NACIONALES DE TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO EN EL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

México cuenta con diferentes sistemas de salud y cada sistema cuenta con hospitales referencia como el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional (CMN) s. XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), el Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM) y el Instituto Nacional de Cancerología.

Cada hospital recibe diferentes usuarios, sin embargo, en términos generales la atención médica prestada a los pacientes oncológicos es muy similar en las diferentes instituciones de salud. De manera habitual, el paciente, al ser referido, debe realizar una serie de trámites para ingresar en cualquier especialidad, con el fin de corroborar el diagnóstico y el inicio del tratamiento. Estos trámites incluyen reunir los requisitos que justifiquen el ingreso en la institución, padecer un tipo específico de patología tumoral y la aceptación para su ingreso y tratamiento, lo que implica una serie de gestiones administrativas para acudir la primera cita, recibir un estudio socioeconómico, obtener la historia clínica, etc. Algunas etapas en la ruta del paciente oncológico son: preconsulta, realización de estudios, consulta de resultados, consulta de primera vez, estudio socioeconómico y asignación de número de expediente, historia clínica, realización de estudios, establecimiento de tratamiento, realización de tratamiento y citas de seguimiento. En medio de trámites, el paciente puede esperar entre semanas o meses para ser referido al especialista de la patología específica. Adicionalmente, recibirá el tratamiento de acuerdo a la experiencia del médico que le haya correspondido, dejando fuera el concepto de MMD²⁰. Varias instituciones han adelantado esfuerzos con el fin de fomentar la práctica de MMD y cuentan diferentes abordajes de MMD en cáncer de cabeza y cuello, descritos en la [tabla 2](#).

Manejo de pacientes con cáncer de cabeza y cuello en el Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios

El paciente es canalizado por una referencia con diagnóstico de neoplasia maligna o sospecha de la misma de las unidades de la Institución y/o Seguro Popular. Se le recibe en preconsulta (residente) y se solicitan estudios generales, revisión de laminillas o estudio de patología, y se realiza historia clínica. En la siguiente consulta, aproximadamente en dos semanas, se le ve en una Unidad Funcional, se discute su caso y se decide su manejo mediante las guías ya establecidas. Algunos casos especiales, como los tumores vasculares, son consultados en el área de hemodinamia, con

Tabla 2. Experiencias de MMD en México

	INCAN	CMN s.xxi	COE ISSEMyM	CMN 20 de Noviembre
Usuarios	Pacientes oncológicos sin derechohabiencia de otras instituciones de salud, a menudo pacientes foráneos y sin ingresos fijos, que pagan directamente su atención, a menos que estén protegidos por el fondo de gastos catastróficos o ingresen en algún protocolo de investigación patrocinado	Pacientes derechohabientes del sistema de salud IMSS	Pacientes oncológicos sin derechohabiencia y trabajadores con derechohabiencia que prestan servicio al estado	Trabajadores del Estado a nivel nacional activos y/o jubilados, incluidas sus familias y beneficiarios del sistema de salud ISSSTE
Objetivo del comité de MMD	Generar y actualizar protocolos de manejo acordes a las necesidades, incluyendo criterios de selección y características de tratamiento. Optimizar la comunicación, tiempos y acuerdos	Propiciar el adecuado diagnóstico y consecuente tratamiento del paciente	Tener un diagnóstico y tratamiento con la participación de las áreas oncológicas y en su caso el apoyo de otras especialidades	Consensuar manejo, programar tratamientos secuenciales y agilizar citas de primera vez y/o inicios de tratamiento. Adicionalmente, generar guías de tratamiento, disminuir número de interconsultas y tiempos de espera para evaluación de primera vez
Integrantes primarios del comité de MMD	Cirugía oncológica, oncología médica y radio oncología	Cirugía oncológica, oncología médica y radio oncología	Cirugía oncológica, oncología médica y radio oncología	Cirugía oncológica, oncología médica y radio oncología
Integrantes adicionales según casos	Anestesiólogo oncológico, odontólogo, terapeuta del lenguaje, neurocirujano, cirujano plástico, protésico maxilofacial, trabajador/a social, nutricionista	Neurocirujanos, cirujanos plásticos y oftalmocólogos, nutricionistas, inhaloterapia, foniatría	Protésico maxilofacial, nutricionista, psicólogo, anestesiólogo y urólogo. En caso de cirugía plástica, traumatología o neurocirugía, se pide apoyo a otra institución de la misma área de Seguridad Social (ISSEMYM)	Cirugía maxilofacial y otorrinolaringología, patología, nutrición, médico radiólogo, etc.
Pacientes tratados en el comité de MMD	Pacientes de gran complejidad de decisión que salen de los criterios de inclusión previstos por los protocolos	Pacientes cuya terapéutica es controvertida, existen múltiples alternativas en el flujograma diagnóstico o bien tienen patología poco frecuente en la que no existe un consenso terapéutico mundial	Pacientes de primera vez, pacientes con dificultad terapéutica	Pacientes de primera vez, subsecuentes con recurrencias o casos complejos que salen de los criterios de inclusión previstos por los protocolos
Frecuencia de juntas del comité de MMD	Según la frecuencia de casos de gran complejidad	Mensual	Semanal	Semanal

CMN: Centro Médico Nacional; COE ISSEMyM: Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios; INCAN: Instituto Nacional de Cancerología.

el tratamiento consecuente. Para su atención se cuenta con servicios de apoyos de anestesia, endocrinología, medicina

interna, neurología, endoscopia, cirugía plástica, prótesis maxilofacial y psicología. La evaluación es por cirugía de

cabeza y cuello oncológica, oncología médica, radioterapia, clínica del dolor y cuidados paliativos; en el apoyo de estudios se cuenta con imagen, medicina nuclear, laboratorio y patología. El manejo es multimodal y el seguimiento posterior al tratamiento es por el área de oncología de cabeza y cuello, en caso de ser benigno se contrarrefiere. Se tiene participación en protocolos propios y de la industria farmacéutica, teniendo comunicación con los servicios de otorrinolaringología de la institución y ocasionalmente con otras unidades oncológicas del país.

Manejo de pacientes con cáncer de cabeza y cuello en el Instituto Nacional de Cancerología

El médico que hace la evaluación inicial es un especialista en tumores de cabeza y cuello. El mismo día se realiza la historia clínica, se evalúa al paciente, su enfermedad y entorno sociofamiliar. Se solicitan los informes y evaluaciones pertinentes. En la segunda consulta, de dos a tres semanas después, se corrobora el diagnóstico, se evalúa la extensión de la enfermedad, se revisan las interconsultas y se propone tratamiento. Si el paciente es candidato quirúrgico, se procede a la programación. El paciente es sometido a cirugía, comúnmente tres semanas después. Durante este tiempo se administra tratamiento nutricional, se hacen arreglos dentales, se elaboran prótesis y se administra tratamiento analgésico. La primera consulta posoperatoria es llevada a cabo por el médico tratante y servicios interconsultados en una semana desde el alta hospitalaria. En el caso de requerir manejo multimodal como tratamiento de inducción, definitivo o posoperatorio, el tratamiento suele iniciarse en dos semanas. De acuerdo a protocolos, si el paciente requiere tratamiento multimodal posoperatorio, los servicios de apoyo suelen evaluarle en menos de dos semanas, que son empleadas para la recuperación quirúrgica y la planificación de la RT o la QTRT. Los radioterapeutas y oncólogos médicos conocen los tiempos idóneos de tratamiento y evaluación y los observan. Ellos explican los detalles del tratamiento en relación a tiempos, costos, toxicidad, beneficios, etc., pero el tratante ya explicó el plan general del tratamiento. Durante la RT o QTRT, definitiva, preoperatoria o posoperatoria, el paciente continúa monitoreado por el cirujano tratante, pero también por el radioterapeuta, el nutricionista y el médico oncólogo, quienes brindan el apoyo correspondiente.

Manejo de pacientes con cáncer de cabeza y cuello en el Centro Médico Nacional s. XXI

Evaluación inicial en la preconsulta y triaje. División en dos grupos: pacientes cuya decisión terapéutica no depende de un consenso y aquellos en los que la terapéutica es controvertida. En el primer grupo, la decisión terapéutica se toma en la segunda consulta; al segundo grupo pertenecen la mayoría de pacientes, en ellos la decisión es consensuada. Las directrices que en general se siguen son: en cáncer de la cavidad oral locoregionalmente avanzado, QT y RT concomitantes o QTI seguida de evaluación clínica para decidir si se logró un *downstaging* que permita cirugía; en cáncer orofaríngeo, QT asociada a RT, cirugía cervical de inicio y QTRT adyuvante o RT según etapa y estatus del virus del papiloma humano (VPH), o QTRT concomitante; en enfermedad muy

avanzada y sin expresión de VPH se discute la posibilidad de QTI. En pacientes con cáncer laríngeo con tumores localizados se evalúan los factores que aún con etapa inicial puedan implicar mal pronóstico, como extensión cordal total, infiltración de la comisura anterior y localización en epilaringe, y el comité multidisciplinario evalúa para tratamiento conservador quirúrgico o tratamiento conservador no quirúrgico; en pacientes con tumores localmente avanzados, pero con órgano funcional, el comité evalúa ambos tratamientos conservadores; y en pacientes en los que no hay función laríngea se realiza laringectomía total y se rehabilita la voz, foniatría o protésicamente, para ello los pacientes son evaluados previamente por el personal de foniatría. Los pacientes con tumores de la base del cráneo son evaluados en forma conjunta y multidisciplinaria. Mención aparte merecen los pacientes con enfermedad persistente o metastásica, aquellos en quienes han fracasado terapias previas; ellos son evaluados en forma conjunta entre cirujanos, cirujanos plásticos, radioterapeutas y oncólogos médicos para decidir la mejor forma de ofrecer un tratamiento de rescate. Se ofrece evaluación del dolor y de estado nutricional.

Manejo de pacientes con cáncer de cabeza y cuello en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

El paciente acude a la sesión de MMD con el objetivo de explorarlo y definir la mejor opción de tratamiento en función de su condición y las guías clínicas. Se presenta un resumen clínico del caso junto con los estudios de imagen, se realiza un consenso médico y se informa al paciente y familiar acerca de la decisión, los efectos secundarios y la secuencia del tratamiento. En algunos casos se envía a los pacientes al servicio de prótesis maxilofacial para realizar dispositivos o para profilaxis o extracciones dentales, en otros es necesario realizar estudios de imagen o biopsias complementarias y se cita a una nueva valoración a las dos semanas. Los pacientes candidatos a cirugía son programados y, en caso necesario, se solicitan interconsultas, para adelantar las citas de RT y obtener el beneficio de la adyuvancia. Los pacientes que por consenso deben recibir QTI, se citan a la consulta de RT en el segundo ciclo, para programar la simulación y el inicio, tres semanas después, del tercer ciclo. Durante la QT, el paciente acude cada tres semanas a consulta, con exámenes de laboratorio para valorar toxicidad. El servicio de RT valora inicialmente al paciente para informar al paciente y sus familiares del objetivo del tratamiento, los efectos secundarios agudos y tardíos. Durante la RT, el paciente es valorado semanalmente para el tratamiento de la toxicidad aguda. El seguimiento de los pacientes se realiza por el servicio de cirugía oncológica con estudios de imagen; en caso de tratamiento radical con QT y/o RT, estos se solicitan 12 semanas después de concluido el tratamiento, de forma trimestral los primeros dos años y después cada seis meses.

UNIDADES FUNCIONALES DE CABEZA Y CUELLO

Las Unidades Funcionales de Oncología (UFO) son modelos de gestión y prestación de servicios de naturaleza

transversal, basados en equipos multidisciplinares, donde los expertos de una determinada enfermedad neoplásica, en este caso, las originadas en el área de cabeza y cuello, comparten lugar y tiempo para diseñar la mejor estrategia diagnóstica y terapéutica, así como para facilitar la relación del paciente con el entorno hospitalario desde la primera visita. La misión de las UFO es mejorar de forma continua la calidad asistencial, facilitando el diagnóstico de forma más rápida con una correcta estadificación de la enfermedad, dar el mejor tratamiento oncológico y disminuir al mínimo la morbilidad concomitante. Dentro de los beneficios de las UFO cabe mencionar: la disminución del intervalo diagnóstico - tratamiento y facilitar la interacción de especialistas, la uniformidad de criterios, simplificar la atención médica y administrativa, uniformizar la información hacia el paciente, reducir los costos y mejorar el clima laboral.

En el manejo del modelo de organización de las UFO es fundamental la participación de todos los especialistas en oncología, así como los especialistas médicos de apoyo, áreas paramédicas, área administrativa, residentes en formación, personal de enfermería y trabajo social. La valoración debe realizarse en un espacio físico diseñado para ello, valorando además la generación de protocolos de investigación. En términos prácticos, se debe contemplar un coordinador, hacer la evaluación diagnóstica, la identificación de necesidades, el trabajo multidisciplinario y finalmente, la decisión terapéutica. El esquema general es hacer cita de inicio en el área de preconsulta, en donde será visto por el médico del área, residentes y enfermeras, haciendo una estadificación inicial y solicitando lo relacionado al laboratorio, patología e imagen. Con ello se programa cita en la Unidad Funcional, en donde el equipo que la compone hará el análisis y revisión del caso, realizará el diagnóstico y la propuesta de tratamiento, así como la secuencia del paciente en las diferentes áreas oncológicas. En caso de requerir algún tipo de consulta con especialistas, esta se hará a través de la misma Unidad Funcional previo resumen clínico²⁰. Como ejemplo de Unidad Funcional en tumores de cabeza y cuello (UFTCC) está la del Hospital Universitario de Girona y el Instituto Catalán de Oncología; este ha cumplido sus dos primeros años de funcionamiento con más de 1.500 consultas, de estas, 217 fueron de primera vez y el resto controles.

Recientemente, la EPAAC (European Partnership for Action Against Cancer) publicó un consenso de la política en MMD, el cual se centró en cinco componentes organizacionales: a) la definición de objetivos claros de atención diagnóstica y terapéutica acordados por el equipo de MMD y los pacientes; b) el establecimiento de liderazgo y coordinación operativa, junto con la inclusión de puntos de contacto con los pacientes y la reserva de tiempo y recursos de los profesionales de la salud para participar en las juntas de MMD; c) la implementación de bases de datos sobre las decisiones, resultados e indicadores de gestión del MMD, que faciliten la evaluación del proceso y la identificación de áreas de mejora; d) el enfoque centrado en el paciente, con información disponible y comprensible en aspectos clínicos y psicosociales del proceso de atención, unificación de canales de comunicación entre el equipo asistencial y el paciente, y el fomento de la participación; y finalmente, e) la consolidación de políticas de soporte por parte de auto-

ridades nacionales y regionales de salud, sociedades científicas y asociaciones de pacientes, con especial atención a la inclusión de mecanismos para establecer y mantener escuelas de MMD³. Debido al incremento en la prevalencia del cáncer cervicofacial y la complejidad que se ha desarrollado en los últimos 10 años para su tratamiento, sin duda las clínicas o unidades de alta especialidad en esta neoplasia son la mejor alternativa para disminuir el número de errores en la decisión terapéutica y de incrementar el éxito en el tratamiento, mejorando la supervivencia y la calidad de vida.

CONCLUSIONES

La atención de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello en las diferentes instituciones de salud en México es similar, las diferencias son mínimas; la tendencia en nuestro país es integrar comités de atención para la evaluación inicial de estos pacientes. El equipo multidisciplinario agrupado en una Unidad Funcional asegura que los esfuerzos profesionales sean coordinados oportuna y correctamente en un ambiente de continua discusión entre pares. Este enfoque implica centralización de la atención, lo que beneficia el resultado diagnosticoterapéutico de los pacientes y, en consecuencia, su calidad de vida. Dada la complejidad que el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con cáncer originado en el área de cabeza y cuello implica, el estándar de oro para la evaluación y decisión terapéutica debe de ser fundamentada en la discusión de pares en una clínica conjunta o comité multidisciplinario. Finalmente, y por añadidura, un espíritu de comunicación, cooperación y respeto mutuo son la base para obtener la mejor atención posible en beneficio de los pacientes y miembros del sistema de salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weber RS. Improving the quality of head and neck cancer care. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133(12):1188-92.
2. Perri F, Muto P, Aversa C, et al. Integrated therapeutic approaches in head and neck cancer: the importance of multidisciplinary team management. *Anticancer Agents Med Chem.* 2013;13(6):834-43.
3. European Partnership Action Against Cancer consensus group, Borrás JM, Albrecht T, Audisio R, Briers E, Casali P, Esperou H, et al. Policy statement on multidisciplinary cancer care. *Eur J Cancer.* 2014;50(3):475-80.
4. Wiederholt PA, Connor NP, Hartig GK, Harari PM. Bridging gaps in multidisciplinary head and neck cancer care: nursing coordination and case management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(2 Suppl):S88-91.
5. Leib A, Cieza A, Tschiesner U. Perspective of physicians within a multidisciplinary team: content validation of the comprehensive ICF core set for head and neck cancer. *Head Neck.* 2012;34(7):956-66.
6. Wheelless SA, McKinney KA, Zanation AM. A prospective study of the clinical impact of a multidisciplinary head and neck tumor board. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143(5):650-4.
7. Nguyen NP, Vos P, Lee H, et al. Impact of tumor board recommendations on treatment outcome for locally advanced head and neck cancer. *Oncology.* 2008;75(3-4):186-91.
8. Stalfors J, Lundberg C, Westin T. Quality assessment of a multidisciplinary tumour meeting for patients with head and neck cancer. *Acta Otolaryngol.* 2007;127(1):82-7.
9. Kelly SL, Jackson JE, Hickey BE, Szallasi FG, Bond CA. Multidisciplinary clinic care improves adherence to best practice in head and neck cancer. *Am J Otolaryngol.* 2013;34(1):57-60.

10. Friedland PL, Bozic B, Dewar J, Kuan R, Meyer C, Phillips M. Impact of multidisciplinary team management in head and neck cancer patients. *Br J Cancer*. 2011;104(8):1246-8.
11. Loevner LA, Sonners AI, Schulman BJ, et al. Reinterpretation of cross-sectional images in patients with head and neck cancer in the setting of a multidisciplinary cancer center. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(10):1622-6.
12. Birchall M, Bailey D, King P; South West Cancer Intelligence Service Head and Neck Tumour Panel. Effect of process standards on survival of patients with head and neck cancer in the south and west of England. *Br J Cancer*. 2004;91(8):1477-81.
13. Mullan BJ, Brown JS, Lowe D, Rogers SN, Shaw RJ. Analysis of time taken to discuss new patients with head and neck cancer in multidisciplinary team meetings. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014;52(2):128-33.
14. Oates J, Clark JR, Read J, Reeves N, Gao K, O'Brien CJ. Integration of prospective quality of life and nutritional assessment as routine components of multidisciplinary care of patients with head and neck cancer. *ANZ J Surg*. 2008;78(1-2):34-41.
15. King GE, Lemon JC, Martin JW. Multidisciplinary teamwork in the treatment and rehabilitation of the head and neck cancer patient. *Tex Dent J*. 1992;109(6):9-12.
16. Eades M, Murphy J, Carney S, et al. Effect of an interdisciplinary rehabilitation program on quality of life in patients with head and neck cancer: review of clinical experience. *Head Neck*. 2013;35(3):343-9.
17. Passchier E, Stuijver MM, van der Molen L, Kerkhof SI, van den Brekel MW, Hilgers FJ. Feasibility and impact of a dedicated multidisciplinary rehabilitation program on health-related quality of life in advanced head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(6):1577-87.
18. Machin J, Shaw C. A multidisciplinary approach to head and neck cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 1998;7(2):93-6.
19. Starmer H, Sanguineti G, Marur S, Gourin CG. Multidisciplinary head and neck cancer clinic and adherence with speech pathology. *Laryngoscope*. 2011;121(10):2131-5.
20. García AM. Unidades funcionales en oncología. García AM, editor. Mexico City: Alfil, S.A. de C.V.; 2013.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



CASO CLÍNICO

Rabdomiosarcoma alveolar de presentación nasal: informe de caso

Ossiel Rico-Ramírez¹, Jesús Rubén Ornelas-Ramos², Elías Abbud-Abbud³,
Víctor Felipe Rojas-Ávila³ y José Francisco Figueroa-Sandoval

¹Universidad Autónoma de Ciudad Juárez; ²Pediatría Oncológica, Médica Sur; ³Patología, Centro Médico de Especialidades; ⁴Oncología y Hematología, Instituto Regional de Tratamiento del Cáncer. Ciudad Juárez, Chihuahua, México

Recibido el 31 de enero de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017
Disponibile en Internet el 06 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVES

Rabdomiosarcoma alveolar; Nasal; Multidisciplinario; Sarcoma; Edad pediátrica

KEY WORDS

Alveolar rhabdomyosarcoma; Nasal; Multidisciplinary; Sarcoma; Pediatric age

Resumen Un sarcoma es un tumor maligno procedente de células mesenquimales primitivas, que en circunstancias normales se desarrolla en los tejidos de apoyo como los músculos y los huesos. Existen tres variables del rabdomiosarcoma de acuerdo a sus presentaciones histológicas: el embrionario, el alveolar y el pleomórfico, siendo el rabdomiosarcoma alveolar el más agresivo. Se presenta en un paciente masculino de ocho años de edad, el cual inicia con elevación sin cambio de color en ala nasal izquierda de 3-4 mm, de crecimiento progresivo, diagnosticada como rabdomiosarcoma alveolar documentado por patología como tumor de células redondas, pequeñas y azules, con inmunohistoquímica positiva a desmina y miogenina. La resonancia de cráneo y cara, la tomografía computarizada de tórax y el aspirado de médula ósea fueron negativos para extensión tumoral. Se efectuó resección de su lesión, la cual se resecó macroscópicamente al 100%, reportando patología focos aislados de tumor, con tumor residual microscópico en márgenes laterales, por lo que queda finalmente como E II. Se trata de una neoplasia maligna muy rara con una presentación inusual, con reporte de cuatro casos en la literatura, de ahí surge la importancia de tener en cuenta esta posibilidad diagnóstica, así como los conocimientos para su abordaje. (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abstract A sarcoma is defined as a malignant tumor from primitive mesenchymal cells that, in normal circumstances, is developed in bone and muscular tissues. In accordance with their histological differences, three different types of rhabdomyosarcoma have been identified: embryonal, alveolar and pleomorphic, being the alveolar rhabdomyosarcoma the most aggressive of them. Male patient age 8, which starts with no color change elevation in left nasal wing of approximately 3-4 mm of progressive growth, diagnosed as alveolar rhabdomyosarcoma tumor documented as a tumor of small round blue cells, with desmin and myogenin positive immunohistochemistry. It was detected in the magnetic resonance of skull and face, in chest computed tomography and bone marrow aspirate, negative for tumor. Resection of the lesion, which is resected 100% macroscopically, reporting disease outbreaks isolated tumor with microscopic residual tumor in side margins, finally occurring as E II. This is a very rare malignancy with an unusual presentation, around 4 cases have been reported in the literature, hence the importance of taking into account this diagnostic possibility and knowledge to address them.

*E-mail para correspondencia: franfigueroa@irtcancer.com (J.F. Figueroa-Sandoval)

doi:10.24875/j.gamo.M17000062

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

Un sarcoma es un tumor maligno procedente de células mesenquimales primitivas, que en circunstancias normales se desarrolla en los tejidos de apoyo como los músculos y los huesos. Puesto que las células musculares esqueléticas están presentes en la gran mayoría del organismo, puede desarrollarse casi en cualquier localización¹.

Existen tres variables del rabdomiosarcoma (RMS) de acuerdo a sus presentaciones histológicas: el embrionario, con su variante botrioides y de células fusiformes, el alveolar (incluyendo la variante alveolar sólida) y el pleomórfico. El RMS alveolar es el más agresivo, se produce con mayor frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes, y representa aproximadamente un 20% de todos los casos de RMS, comenzando por lo general en el torso y en las extremidades².

La incidencia anual de RMS en los individuos de 20 años de edad o más jóvenes es de 4,3 casos por millón, con aproximadamente 350 nuevos casos diagnosticados en los EE.UU. cada año. Casi el 40% de los tumores que se presentan en las estructuras de cabeza y cuello son RMS³.

Anatómicamente se clasifican como parameningeo, orbital, no parameningeos y no orbitales. Los sitios parameningeos incluyen la nariz, los senos paranasales, la nasofaringe, el oído medio, la mastoides, la fosa infratemporal y la fosa pterigopalatina⁴. En cerca del 90% de los casos se aprecian translocaciones cromosómicas, en los genes *PAX3* (2q33) y *FKHR/ALV* (13q14), y con menos frecuencia en el *PAX7* (1p36) y el *KHR/ALV* (13q14)⁵.

El objetivo del presente artículo es la descripción del caso de un paciente con RMS alveolar de presentación nasal etapa II, la cual constituye una neoplasia rara en el país y a nivel mundial. Ello le hace merecedor de una revisión integral de la literatura acerca de su tratamiento multidisciplinario, comenzando con la participación de radiólogos y patólogos bien entrenados y familiarizados con tumores pediátricos, cirujanos y oncólogos especializados en el tratamiento de esta neoplasia⁶.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente masculino de ocho años de edad, sin antecedentes oncológicos familiares. Inicia en diciembre de 2014 con elevación de 3-4 mm, sin cambio de color, en el ala nasal izquierda, de crecimiento progresivo, que al llegar a 2.5 x 2.5 cm es motivo de consulta al dermatólogo, quien lo cataloga como hemangioma e inicia tratamiento con hidrocortisona tópica durante 10 días.

El paciente es visitado el 28 de marzo de 2015, con la misma lesión rojo vino, que llega al tercio superior de la nariz y abarca toda el ala nasal izquierda, fija dura, indolora, acartonada, con circulación colateral, sin ganglios regionales ni crecimientos viscerales (Fig. 1). Debido a la duda diagnóstica se decidió tomar una biopsia de la lesión, que se realizó el 7 de abril de 2015, y patología informó tumor de células redondas, pequeñas y azules, con inmunohistoquímica positiva a desmina y miogenina (Figs. 2 y 3), por lo que finalmente se diagnostica como RMS alveolar primario de piel.

Se solicitaron estudios de extensión; la resonancia de cráneo y de cara, la tomografía computarizada (TC) de tórax y el aspirado de médula ósea fueron negativos para extensión



Figura 1. Tumor en toda el ala nasal izquierda y tercio superior de la nariz.

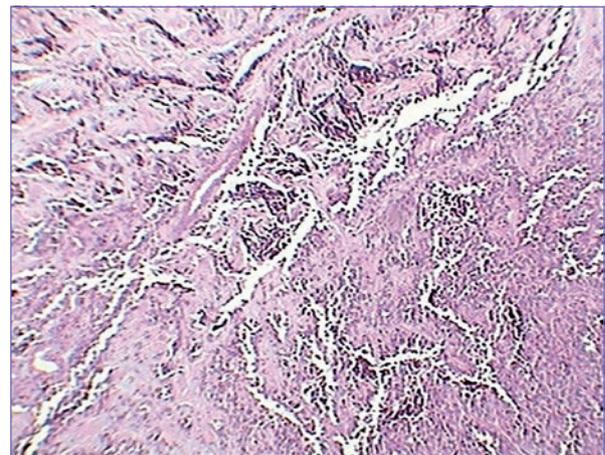


Figura 2. Microfotografía de biopsia de piel con infiltración de células neoplásicas pequeñas, ovales y azules con disposición alveolar. HE 10X.

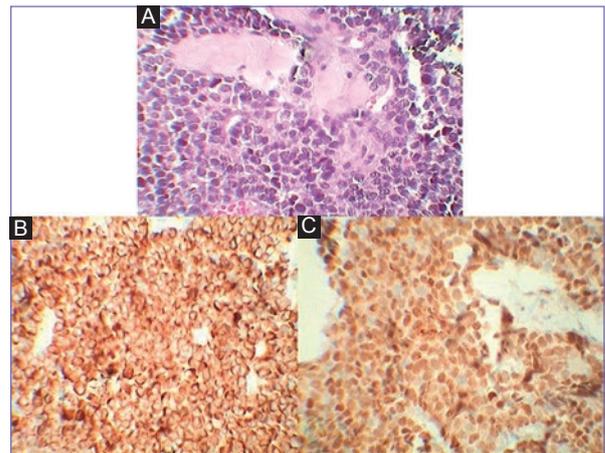


Figura 3. A: microfotografía de neoplasia, Células neoplásicas pequeñas, ovales y azules con patrón sólido HE 20X. B: inmunoreacción positiva en citoplasma para desmina. C: inmunotinción positiva nuclear para miogenina.

tumoral (Fig. 4). Se inició quimioterapia citorreductiva el 4 de mayo de 2015, por ser irreseccable, con vincristina (VCR), ifosfamida (IF) + mesna y etopósido (VP-16), semanal el primero y cada tres semanas los segundos (VIE, vincristina, IF y etopósido) durante nueve semanas la VCR y tres ciclos IF y

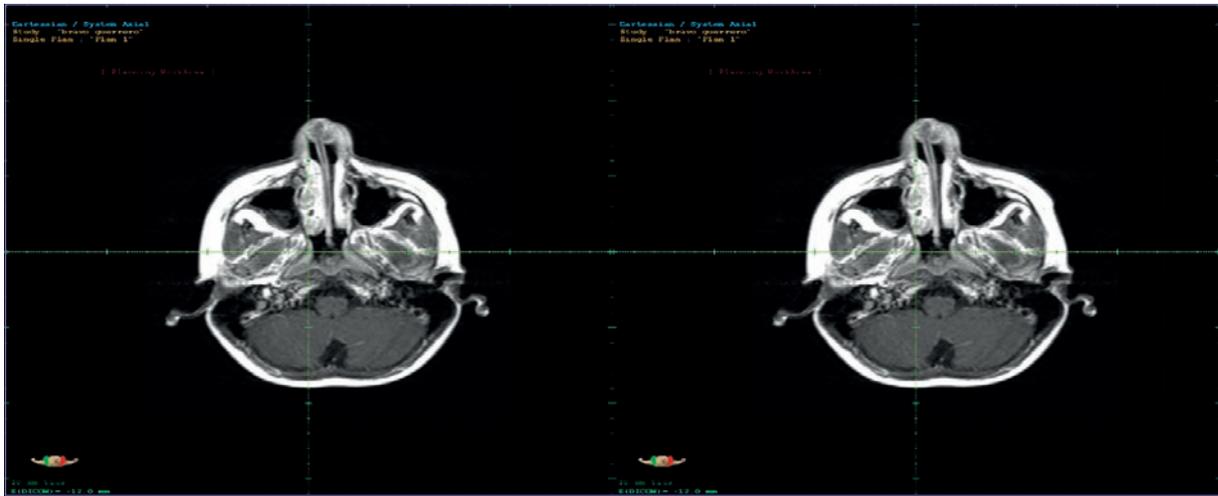


Figura 4. Corte axial de RM de cráneo, visualizando tumor en ala nasal izquierda, sin difusión tumoral.



Figura 5. Disminución de tumor, con cambio de coloración.

VP-16, con muy buena respuesta, ya que su tumor disminuyó en tamaño y quedó de 2.5 x 2 cm del mismo color que su piel con un 60% de disminución en volumen (Fig. 5). El 21 de julio de 2015 se efectuó resección de su lesión (Fig. 6), la cual se resecó macroscópicamente al 100%, pero patología informa focos aislados de tumor, con tumor residual microscópico en márgenes laterales, por lo que queda finalmente como E II, debido a la permanencia de tumor residual y a que se trata de variedad histológica agresiva; por ello se le refiere para que reciba radioterapia a sitio primario.

Recibirá QT con VIE semanalmente alternando con vincristina, adriamicina y ciclofosfamida (VAC) cada tres días durante tres semanas y VAC + IF y EF cada tres semanas durante dos semanas, terminando tratamiento el día 21 de Julio de 2016.

DISCUSIÓN

Tumor maligno extremadamente raro que representa un 0.4% a 1.0% del total de todos los sarcomas de partes blandas.



Figura 6. Resección de los límites del tumor.

Estos tumores suelen presentarse en las extremidades inferiores de los adolescentes o jóvenes adultos, siendo el RMS alveolar de la región nasal y paranasal aún más raro^{7,8}. Se dividen generalmente por sitios en menígeos y paramenígeos⁹; los sitios paramenígeos incluyen el oído medio, la cavidad nasal, los senos paranasales, la nasofaringe y la fosa infratemporal¹⁰, sólo se encuentran cuatro casos reportados en la literatura, siendo más frecuente en mujeres que en hombres, con una relación 2:1⁸.

Generalmente es una masa de crecimiento lento y bien vascularizada sin características clínicas que sugieran enfermedad maligna; cuando se presenta en la cavidad nasal, la obstrucción nasal puede ser el único síntoma¹¹.

Se han identificado varios diferentes tipos histológicos de RMS de la región de cabeza y cuello, incluyendo embrionario, alveolar, pleomórfico²⁻⁹. Los patrones embrionarios y alveolares son los más frecuentes. Histológicamente, el RMS embrionario consiste en células en huso redondas primitivas con rabiomioblastos, mientras que el RMS alveolar consiste en células malignas agrupados por tabiques fibrovasculares que forman alveolos como espacios¹⁰.

Puede ser difícil distinguir los RMS pobremente diferenciados de sarcomas de Ewing, neuroblastomas pobremente diferenciados. Los tumores con un predominio de células fusiformes pueden confundirse con leiomiomas, fibrosarcomas, o histiocitomas fibrosos malignos. La demostración

inmunohistoquímica de filamentos intermedios específicos para las células musculares como la mioglobina, la miosina, la desmina y la creatininasasa isoenzima MM se consideran marcadores específicos del RMS¹².

Microscópicamente, las células tumorales tienden a ser más pequeñas y redondas, ofreciendo un aspecto densamente celular, y deben su denominación a la similitud que muestran con los pequeños espacios aéreos saculares del pulmón, por ello suelen entrar en la clasificación de células redondas y azules, entre los cuales destacan como diagnóstico diferencial el linfoma maligno, el neuroblastoma y el sarcoma sinovial (bifásico)¹⁰.

A pesar del lento crecimiento del tumor, el pronóstico en general es malo¹¹ y depende de una combinación de factores: la edad del paciente, el carácter histológico, el estadio clínico y la ubicación del tumor¹¹, con una alta tendencia en el inicio de diseminación metastásica¹¹. La identificación de las variables pronósticas dependen de los distintos grupos de pacientes, con excelentes, muy buenos, intermedios y pobres pronósticos; sitio (favorable vs. desfavorable, con el sitio más favorable, la órbita); respetabilidad quirúrgica (grupos I y II vs. grupo III); histología (embrionario vs. alveolar) y la edad: EIRMS alveolar de grado intermedio tiene un pronóstico de supervivencia del 40-50%³.

CONCLUSIONES

El artículo presenta un reporte de caso de una presentación nasal de RMS alveolar. Podríamos concluir que el abordaje debe ser multidisciplinario e individualizado.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

FINANCIAMIENTO

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Tanyous, GH. Rhabdomyosarcoma of the nasal vestibule in a child. *Univ Med J.* 2006;6(2):87-9.
2. Figueroa-Carbajal JJ, Cárdenas-Cardós R, Rivera-Luna R, Castellanos-Toledo A. Rabdomiosarcoma, experiencia de siete años en el Instituto Nacional de Pediatría. *GAMO.* 2010;9(5):198-207.
3. Pizzo P, Poplack D. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia, PA.: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2011. pp. 923-35.
4. Sepulveda I, Spencer ML, Cabezas C, et al. Orbito-ethmoidal rhabdomyosarcoma in an adult patient: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol.* 2014;5:513-21.
5. Eguía Aguilar P, Ponce Castañeda V, Nájera García N, et al. Detection of fusion genes in formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections of rhabdomyosarcoma by RT-PCR and fluorescence in situ hybridization in mexican patients. *Arch Med Res.* 2010;41(2):119-24.
6. Wexler LH. Liddy Shriver Sarcoma Initiative. 2004. [Actualizado 2010, Consultado 29 de octubre del 2015]. Disponible en: <http://sarcoma-help.org/translate/es-rabdomiosarcoma.html>.
7. Archer K, Goyal P, Mortelliti A. Nasal obstruction and epistaxis. Nasal alveolar soft part sarcoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141(5):479-80.
8. McClintic S, Kim H, Vagefi M, Kersten R. Parameningeal alveolar rhabdomyosarcoma with metastases to all the extraocular muscles. *Clin Exp Ophthalmol.* 2014;42(2):202-4.
9. Cunningham MJ, Myers EN, Bluestone CD. Malignant tumors of the head and neck in children: a twenty-year review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1987;13:279-92.
10. Sanghvi S, Misra P, Patel NR, Kalyoussef E, Baredes S, Eloy JA. Original contribution: Incidence trends and long-term survival analysis of sino-nasal rhabdomyosarcoma. *Am J Otolaryngol.* 2013;34(6):682-9.
11. Sudhakar S, Geethika V, Rao N, Smitha B, Kiran ChS. Alveolar rhabdomyosarcoma on the left maxillary alveolus: a unique presentation. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(2):ZD07-9.
12. Pardo RJ, Acosta RE, Espaillat J, Penneys NS. Alveolar rhabdomyosarcoma arising in the nasal cavity of a 3-year-old child. *Pediatr Dermatol.* 1988;5(4):254-6.



CASO CLÍNICO

Metástasis única en el páncreas de melanoma de piel, resultados del tratamiento combinado con resección quirúrgica e inmunoterapia

Wilberth Méndez-Vivas^{1,*}, Raúl Vázquez-Pelcastre², Beatriz García-Robles⁴,
 Marinée Torres-Aguilar⁵, Julio Ceballos-Zapata³ y Jorge García-Silva⁶

¹Servicio de Oncología Quirúrgica; ²Servicio de Cirugía General; ³Servicio de Patología Clínica. Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Mérida, Yucatán, México; ⁴Servicio de Radioterapia; ⁵Servicio de Oncología Médica. Hospital Galenia, Cancun Oncology Center, Cancún, Quintana Roo, México; ⁶Servicio de Endoscopia Intervencionista, Hospital Regional Mérida del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Mérida, Yucatán, México

Recibido el 31 de agosto de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017
 Disponible en Internet el 6 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVES

Melanoma maligno cutáneo;
 Pancreatoduodenectomía;
 Inmunoterapia

KEY WORDS

Cutaneous malignant melanoma;

Resumen Introducción: El melanoma metastásico al páncreas fue descrito por primera vez en 1931. Las metástasis pancreáticas se presentan con frecuencia en los pacientes con enfermedad difusa, la metástasis única es bastante rara; el papel de metastasectomía pancreática en pacientes con melanoma maligno no está definido en la actualidad debido a que existen muy pocos reportes disponibles. **Caso clínico:** Se revisa el caso de un paciente de sexo masculino de 54 años con historia de melanoma maligno nodular en muslo izquierdo EC IIIC en el que después de 11 meses de seguimiento se detecta una lesión metastásica única en cabeza de páncreas: Para mejorar nuestra comprensión de estas lesiones se describe un caso tratado con resección pancreática en nuestro hospital. Aquí, se discuten las características clínicas de su presentación, tratamiento y seguimiento junto con una revisión de la literatura. **Discusión:** La mayoría de los autores recomiendan la cirugía como el tratamiento de elección para las metástasis pancreáticas que son susceptibles de resección, ya que parece ser el único tratamiento capaz de prolongar la supervivencia, aunque no existen estudios grandes que demuestren totalmente este supuesto. **Conclusión:** Esta revisión sugiere que en un paciente con características tumorales favorables, la cirugía debe ser considerada como una opción viable de tratamiento y es necesario realizar estudios con mayor número de pacientes. (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abstract Introduction: Metastatic melanoma to the pancreas was first described in 1931. Pancreatic metastases occur frequently in patients with diffuse disease, solitary metastasis is quite rare; currently, the role of pancreatic metastasectomy in patients with malignant melanoma is not defined because there are very few reports available. **Case report:** The case of a male patient aged 54 with a history of nodular malignant melanoma left thigh EC IIIC, in

*E-mail para correspondencia: dr.wilberthmendez@hotmail.com (W. R. Méndez-Vivas)

Pancreatoduodenectomy;
Immunotherapy

whom a single metastatic lesion is detected in pancreatic head after 11 months of follow-up, is revised to improve our understanding of these lesions, a treaty with pancreatic resection in our hospital case is described. Here, the clinical characteristics of presentation, treatment and monitoring are discussed along with a review of the literature. **Discussion:** Most authors recommend surgery as the treatment of choice for pancreatic metastases that are amenable to resection, as it seems to be the only treatment able to prolong survival, although there are no large studies that fully demonstrate this course. **Conclusion:** This review suggests that in a patient with favorable tumor characteristics, surgery should be considered a viable treatment option and it is necessary to conduct studies with more patients.

CASO CLÍNICO

Se revisa el caso de un paciente de sexo masculino de 54 años caucásico, originario de Alemania y residente en México desde hace 14 años, vegetariano y sin antecedentes de enfermedades crónicas, tiene historia de melanoma maligno nodular ulcerado de piel en muslo izquierdo con una profundidad Breslow de 6.5 mm, nivel V de Clark, tres mitosis por mm, de dos años de evolución, tratado con resección amplia de la lesión más disección ganglionar inguinal con siete ganglios positivos; se cataloga como EC IIIC por pN3, posteriormente recibe tratamiento adyuvante con RT50 Gy en 20 fracciones en acelerador lineal a región inguinal con fotones 6 MV técnica de intensidad modulada en arco dinámico (VMAT). Se realizó tomografía por emisión de positrones- tomografía computarizada (PET-TC) de seguimiento dos meses después del evento quirúrgico, con reporte de aumento de SUV máximo de 5.8 en zona heterogénea de tejidos blandos además de prominencia del canal inguinal derecho con SUV máx de 4 en relación con inflamación (Fig. 1). Se consideró candidato a adyuvancia con interferón alfa 2b a dosis de 10 mu de lunes a viernes durante cuatro semanas y posteriormente dosis de 10 mu tres veces por semana durante 12 meses. Después de 11 meses de seguimiento asintomático, en una TC abdominal de control se documenta dilatación del conducto pancreático principal condicionado por pequeña masa tumoral, con lipasa y amilasa en más de 2,000 UI sin hiperbilirrubinemia (Fig. 2). Se realiza otra PET-TC y se documenta un tumor sólido en cabeza de páncreas con SUV de 8; por ultrasonido endos-

cópico se demuestra una lesión en la cabeza del páncreas cercana al cuello de 10 por 7 mm, se realiza biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) y se determina tumor neuroendocrino maligno (Fig. 3), con marcadores tumorales negativos ACE y CA 19-9, sin síndrome carcinoide con cromogranina A y 5-HIAA negativos. Se llevan a cabo estudios de extensión, con resultados negativos; se realiza gammagrafía con octreótido del páncreas, que se reporta positivo solo en cabeza de páncreas, se cataloga como segundo primario. Se realiza pancreatoduodenectomía sin preservación pilórica, sin complicaciones. Durante la cirugía se halla un tumor en el cuello del páncreas, se palpa sólido, de aproximadamente 1.5 cm, que condiciona la dilatación importante del conducto de Wirsung (Fig. 4), los ganglios macroscópicamente son negativos. Es egresado nueve días después del evento quirúrgico por mejoría. En el informe de patología se determina melanoma metastásico de 1.2 x 0.9 x .0.9 cm localizado en el cuello del páncreas con márgenes negativos, necrosis tumoral, invasión linfática, vascular y perineural presentes (Fig. 5), y todos los ganglios negativos a metástasis, se corrobora el diagnóstico con estudios de inmunohistoquímica, proteína S 100, HMB-45, MART-1 y torosinasa positivos, el paciente evoluciona satisfactoriamente con dos meses de seguimiento asintomático y sin evidencia de recaída en otros sitios, se realiza determinación de BRAF V600, siendo negativo, por lo que se decide iniciar tratamiento con ipilimumab. Doce meses después de completar el tratamiento, el paciente se encuentra en vigilancia y asintomático sin evidencia de progresión de la enfermedad.



Figura 1. PET-TC ^{18}F -FDG dos meses después del tratamiento inicial con reporte de aumento de SUV máximo de 5.8 en zona heterogénea de tejidos blandos además de prominencia del canal inguinal derecho con SUV máx de 4 en relación con inflamación, no se aprecian más lesiones a distancia.

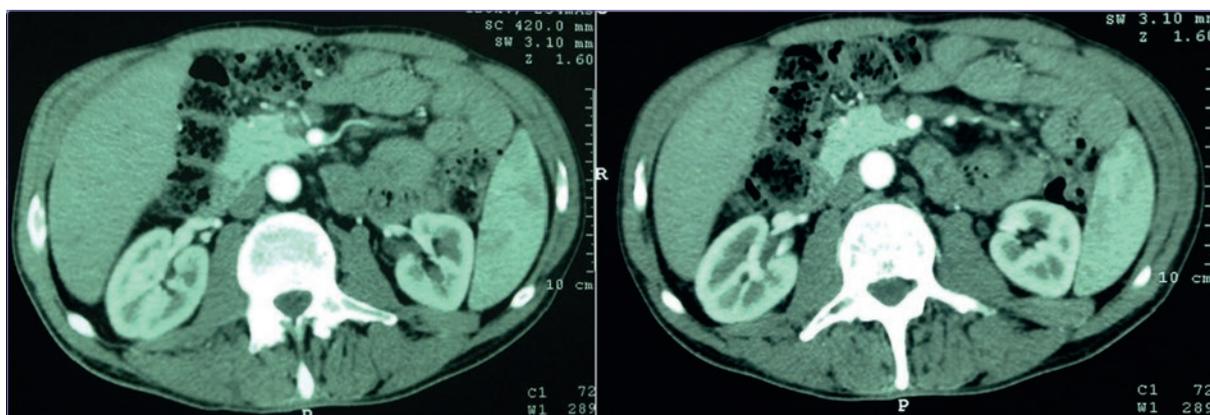


Figura 2. Tomografía helicoidal de abdomen con doble contraste 11 meses después del tratamiento inicial. Se aprecia dilatación del conducto pancreático principal condicionado por pequeña masa tumoral, se sospecha de segundo primario.

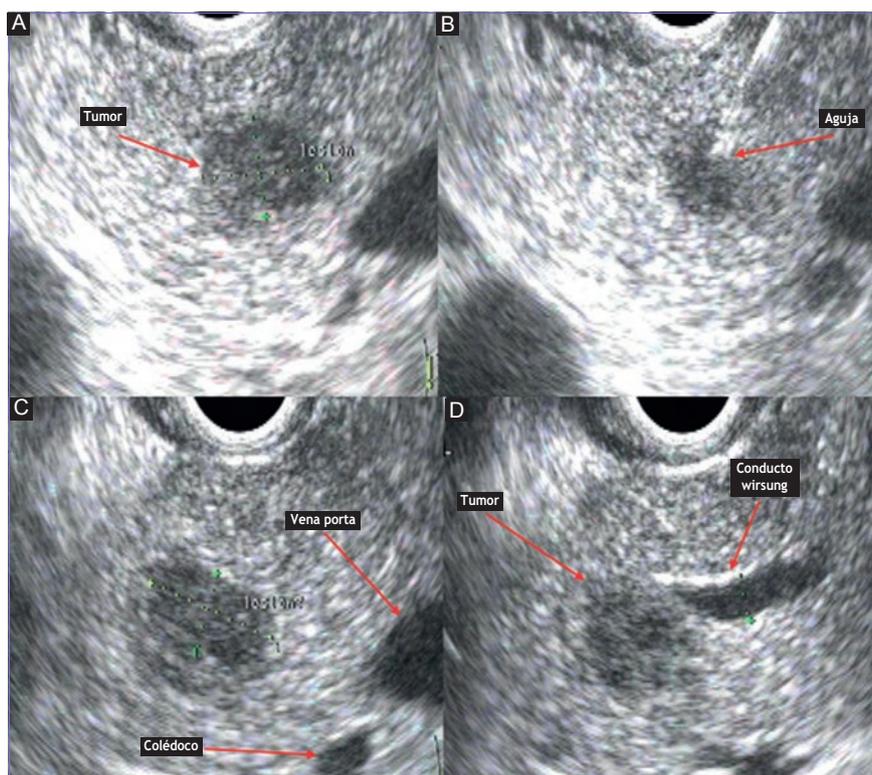


Figura 3. Ultrasonido endoscópico y biopsia por aspiración con aguja fina. En la imagen A se aprecia el tumor, en la B el momento de la toma de la biopsia, en el C la relación con la vena porta y el colédoco, y en D el tumor con la obstrucción del conducto pancreático principal que se muestra dilatado.

DISCUSIÓN

La metástasis aislada de otro tumor primario en el páncreas es muy rara (< 2%)^{1,2} y augura un mal pronóstico, con una supervivencia a los cinco años de menos del 10% y una mediana de supervivencia de 6-9 meses³. A pesar de esto, varios estudios retrospectivos han sugerido un aumento de la supervivencia después de la resección completa de las metástasis pancreáticas en un solo sitio, generando un gran interés en este enfoque⁴⁻⁶. Hay, sin embargo, muy poca literatura sobre la resección pancreática para el melanoma metastásico. Las metástasis pancreáticas ocurren solo en el 2% de los casos de enfermedad metastásica resecable⁷, los primarios comunes que hacen metástasis en el páncreas

son de mama, pulmón, renales y de colon y con menor frecuencia, el melanoma y el sarcoma⁶. El melanoma metastásico al páncreas fue descrito por primera vez en 1931; las metástasis pancreáticas se presentan con frecuencia en los pacientes con enfermedad difusa, la metástasis única es bastante rara y se ha descrito mayormente en el melanoma ocular primario². Por otro lado, el melanoma metastásico tiene un pronóstico desfavorable, la supervivencia a cinco años de los pacientes con una metástasis única es del 12% (mediana de 11 meses), mientras que la supervivencia a los cinco años con múltiples metástasis es del 0% (mediana de supervivencia, cuatro meses). Después de una resección completa de la metástasis, la supervivencia a los cinco años aumenta de forma significativa al 18%, con una superviven-

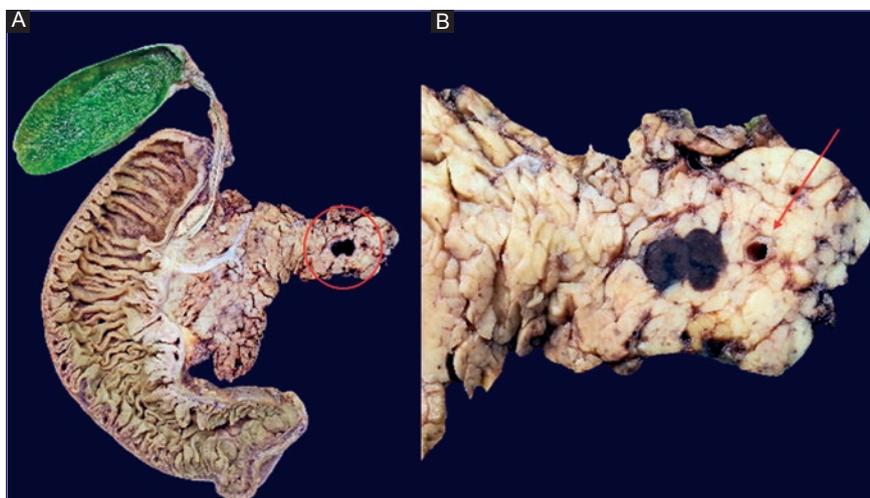


Figura 4. Imagen macroscópica de la pieza, en el cuello del páncreas (A) se identifica una lesión (círculo rojo) que mide 1.2 x 0.9 x 0.9 cm, es de aspecto neoplásico maligno, ovoide, de bordes lobulados, empujantes, de consistencia dura y de color negro. Se encuentra localizada a 1.5 cm del margen quirúrgico pancreático, a la derecha (B) se aprecia una ampliación del tumor, se aprecia además el conducto pancreático principal, dilatado (flecha roja).

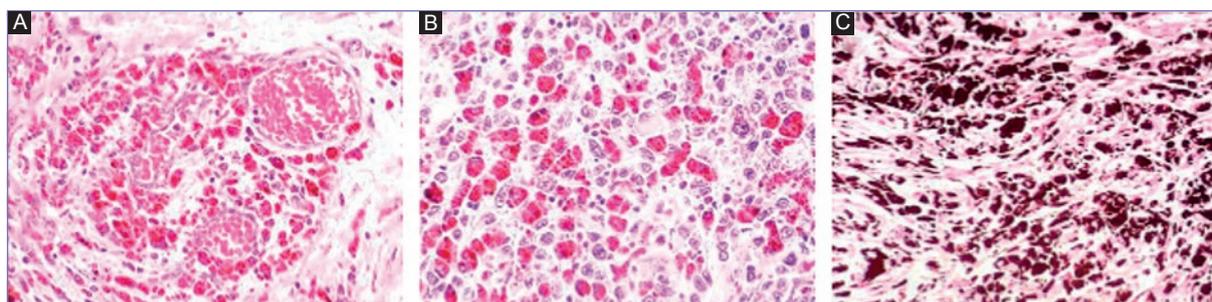


Figura 5. Microfotografías, el tumor se caracteriza por la proliferación de células cúbicas a poligonales con amplio citoplasma eosinófilo denso (A), muchas de ellas con pigmento café oscuro (B), que con tinción de Fontana-Masson (C) adquiere un tinte negro, melanina. Los núcleos tienen atipia celular marcada, la mayoría de ellos vesiculados con nucléolos grandes, eosinófilos. Se identifican células neoplásicas dentro de vasos y alrededor de tractos neurales (A).

cia media de 15 meses. La supervivencia es dependiente del sitio de metástasis a distancia; los pacientes con afectación visceral tienen resultados menos favorables que aquellos con afectación de los tejidos blandos o recidiva ganglionar distante⁸. En un estudio retrospectivo de 49 casos realizado en el Hospital John Hopkins en pacientes con metástasis a páncreas, los tres pacientes con melanoma metastásico tuvieron peor pronóstico⁹. El papel de metastasectomía pancreática en pacientes con melanoma maligno no está definido en la actualidad debido a que existen muy pocos estudios disponibles^{4,10}. Tradicionalmente, la metastasectomía se consideró inútil debido a un mal pronóstico asociado con la enfermedad muy extendida. Sin embargo, algunos pacientes con enfermedad metastásica limitada logran sobrevivir por un tiempo razonable después de la cirugía² e incluso existen informes de curación¹¹. Esto, junto con una mejora en el riesgo operativo asociado con el procedimiento demostrado por muchos grupos, ha dado lugar a un interés renovado en el tratamiento quirúrgico del melanoma metastásico. La mayoría de los autores recomiendan la cirugía como el tratamiento de elección para las metástasis pancreáticas que son susceptibles de resección, ya que parece ser el único tratamiento capaz de prolongar la supervivencia^{9,12}. También parecen tener un índice de reseabilidad más alto en comparación con el adenocarcinoma

de páncreas; esto se debe a que los límites de las lesiones metastásicas tienden a estar mejor definidos^{2,4,9}. Para los pacientes con lesiones no resecables, la cirugía ofrece una buena paliación, con mejora de la calidad de vida, y se asocia con un mínimo de morbilidad²⁻⁴. El papel de la cirugía, sin embargo, en el caso de las metástasis de melanoma al páncreas, es menos claro, ya que hay muy poca literatura disponible que demuestre la ventaja de supervivencia. En una serie, la supervivencia a los cinco años de los pacientes con metástasis múltiples mejoró del 23% al 37,5% con el tratamiento quirúrgico en pacientes seleccionados^{10,14}. La mediana del periodo libre de enfermedad (PLE) en estos pacientes fue de 24 meses¹³. En otra serie que involucró a cuatro pacientes, dos pacientes habían muerto por el seguimiento a los 25 meses y dos habían sobrevivido a los 30 y 76 meses⁴. Se observó que los pacientes que sobrevivieron tuvieron un PLE de 4 y 14 años respectivamente⁴. Otros estudios, sin embargo, no muestran una mejora significativa de supervivencia después de la cirugía^{1,5,6,14}. Parece que la supervivencia de los pacientes depende de dos factores principales: la capacidad de resecar completamente las metástasis, lo que hace que el paciente quede libre de la enfermedad y un PLE prolongado. Se cree que un aumento del PLE es resultado de una biología tumoral más favorable, donde las células tumorales son menos agresivas, lentas

para dividirse y son menos propensas a metastatizar². Desafortunadamente, actualmente no hay tratamiento efectivo no quirúrgico y el papel de la quimioterapia adyuvante y la inmunoterapia está siendo estudiada.

En conclusión, los estudios sugieren que, en un paciente con características tumorales favorables, que se pueden discernir por la duración del PLE y la resección completa de una lesión solitaria metastásica, la cirugía debe ser considerada como una opción viable de tratamiento, pero es necesario corroborar estos resultados con estudios más grandes.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Goyal J, Lipson EJ, Rezaee N, et al. Surgical resection of malignant melanoma metastatic to the pancreas: case series and review of literature. *J Gastrointest Cancer*. 2012;43(3):431-6.
- Nikfarjam M, Evans P, Christophi C. Pancreatic resection for metastatic melanoma. *HPB (Oxford)*. 2003; 5(3):174-9.
- Meyer T, Merkel S, Goehl J, Hohenberger W. Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. *Cancer*. 2000; 89:1983-91.
- Eidt S, Jergas M, Schmidt R, Siedek M. Metastasis to the pancreas—an indication for pancreatic resection? *Langenbecks Arch Surg*. 2007;392:539-42.
- Crippa S, Angelini C, Mussi C, et al. Surgical treatment of metastatic tumors to the pancreas: a single center experience and review of the literature. *World J Surg*. 2006; 30:1536-42.
- Hiotis SP, Klimstra DS, Conlon KC, Brennan MF. Results after pancreatic resection for metastatic lesions. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:675-9.
- Miao-Xia H, Bin S, Hui J, Xian-Gui H, Yi-Jie Z, Jian-Ming Z. Complete resection of isolated pancreatic metastatic melanoma: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2010;16(36):4621-4.
- Fletcher WS, Pommier RF, Lum S, Wilmarth TJ. Surgical treatment of metastatic melanoma. *Am J Surg*. 1998;175:413-7.
- Reddy S, Edil BH, Cameron JL, et al. Pancreatic resection of isolated metastases from nonpancreatic primary cancers. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:3199-206.
- Wood TF, DiFronzo LA, Rose DM, et al. Does complete resection of melanoma metastatic to solid intra-abdominal organs improve survival? *Ann Surg Oncol*. 2001;8:658-62.
- Lanitis S, Papaioannou N, Sgourakis G, Seitz A, Zacharakis E, Karaliotas C. Prolonged survival after the surgical management of a solitary malignant melanoma lesion within the pancreas: a case report of curative resection. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010;19(4):453-5.
- Meyer T, Merkel S, Goehl J, Hohenberger W. Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. *Cancer*. 2000;89:1983-91.
- Lee CC, Faries MB, Wanek LA, Morton DL. Improved survival for stage IV melanoma from an unknown primary site. *J Clin Oncol*. 2009;27:3489-95.
- Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *NEJM*. 2010;363:809-19.

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

Edición impresa en México



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

ISSN: 2565-005X

Ref.: 3969AX173

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.