

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 9, NÚM. 3, MAYO-JUNIO 2010

ISSN: 1665-9201

## EDITORIAL

Elementos de prevención y cáncer

## ARTÍCULO ORIGINAL

Prevalencia de depresión en una población de pacientes con cáncer

Adenocarcinoma del cérvix. Resultados del tratamiento

Tratamiento del dolor en el paciente con cáncer

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

Factores que impactan en el pronóstico de los pacientes con carcinoma epidermoide de la cavidad oral

El papel de la quimiorresistencia en los tumores sólidos

## CASOS CLÍNICOS

Pegfilgrastim en el tratamiento del linfoma no Hodgkin. Informe sobre cinco casos

Revisión de los factores pronósticos en melanoma de pene, a propósito de un caso



**SMeO**

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

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

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



ELSEVIER  
[www.elsevier.es](http://www.elsevier.es)



# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Editor en Jefe

**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

Coeditora

**Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez**

Coeditor

**Dr. Adolfo Fuentes Alburo**

Mesa directiva 2010 - 2011

**Dr. Rogelio Martínez Macías**

Presidente

**Dr. Jorge Martínez Cedillo**

Vicepresidente

**Dr. Gregorio Quintero Beuló**

Secretario

**Dra. Sandra Sánchez Félix**

Tesorera

Vocales

Dra. Aída Mota García

Dra. Laura Torrecillas Torres

Dra. Michelle Villavicencio Queijeiro

**Coordinador de capítulos**

Dr. Rafael Medrano Guzmán

**Consejeros**

Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos

Dr. Rolando Ocampo Le Royal

**Asistentes editoriales**

Norma Angélica Montañez B.

Guadalupe Palacios Viveros

**Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.**

Tuxpan 59 PH, Col. Roma, México,

D.F., C.P. 06760

Tel. 55 74 14 54 /

Fax 55 84 12 73

smeo@prodigy.net.mx

www.smeo.org.mx

Dirigida a: Especialistas en oncología y miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología

La SMeO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.



ELSEVIER

Editado por:

**Masson Doyma México, S.A.**

Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8,

Col. Actipan, C.P. 03230,

Del. Benito Juárez, México D.F.

Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

Director General:

**Alejandro González Peña**

Mayo - Junio 2010, Vol. 9, Núm. 3

**Editores asociados**

**DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS**

Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

**DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS**

Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

**DR. HUGO FEDERICO RIVERA MÁRQUEZ**

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI", IMSS

**DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE**

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

**DRA. AURORA MEDINA SANSÓN**

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

**Comité editorial**

**DRA. MARICRUZ PEREZ AMADOR**

DEL CUETO

Bioética

**DR. JAIME BERUMEN CAMPOS**

Biología molecular

**DR. HÉCTOR ARIAS CEBALLOS**

Cabeza y cuello

**DR. ERICK SANTAMARIA LINARES**

Cirugía reconstructiva y oncológica

**DR. PEDRO LUNA PÉREZ**

Colon, recto y ano

**DR. CARLOS EDUARDO ARANDA FLORES**

Colposcopia

**DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO**

Coordinador Científico

**DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS**

Coordinador de Consensos

**DRA. ARGELIA LARA SOLARES**

Cuidados paliativos

**DRA. MICHELLE VILLAVICENCIO QUEJEIRO**

Editora Boletín

**DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ**

Editor Revista AIO

**DRA. ANGELICA HERNÁNDEZ GUERRERO**

Endoscopia

**DR. PEDRO RIZO RÍOS**

Epidemiología

**DRA. DOLORES GALLARDO RINCÓN**

Fármaco-economía

**DR. JESÚS MIGUEL LÁZARO LEÓN**

Fármaco-vigilancia

**DRA. SILVIA VIDAL**

Genética

**DR. GILBERTO SOLORZA LUNA**

Ginecología

**DR. ANTONIO MAFFUZ AZIZ**

Innovación tecnológica

**DR. ALEJANDRO BRAVO CUÉLLAR**

Inmunología

**DR. LUIS MEILLON**

Leucemias agudas y crónicas

**DR. PEDRO DE JESÚS SOBREVILLA**

CALVO

Linfomas

**DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA**

Marcadores moleculares

**DRA. YOLANDA VILLASEÑOR NAVARRO**

Mastografía

**DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO**

Medicina Nuclear

**DR. LUIS OÑATE OCAÑA**

Metodología y estadística

**DR. JORGE VELA**

Mieloma Múltiple

**DRA. VANESA FUCHS**

Nutrición

**DRA. FLAVIA MORALES VÁSQUEZ**

Oncología Médica

**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS**

Oncología Pediátrica

**DR. EMILIO JOSÉ OLAYA GUZMÁN**

Página Web

**DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO**

Patología

**DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ**

Piel y melanoma

**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS**

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

**DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT**

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

**DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ**

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

**DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ**

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

**DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA**

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

**DRA. MARÍA ELENA CRUZ RAMOS**

Prótesis Maxilofacial

**PSIC. ONCOL. HUMBERTO BAUTISTA RODRÍGUEZ**

Psico-Oncología

**DRA. GUADALUPE GUERRERO AVENDAÑO**

Radiología Intervencionista

**DR. CUAUHEMOC DE LA PEÑA HINOJOSA**

Radioterapia

**DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ**

Rehabilitación

**DR. ADOLFO FUENTES ALBURO**

Relaciones Públicas

**DR. JOSE LUIS CRIALES CORTES**

Resonancia Magnética

**DR. MARIO CUELLAR HUBBE**

Sarcomas y partes blandas y óseas

**DR. HÉCTOR GURROLA MACHUCA**

Sesiones académicas

**DR. OSCAR QUIROZ CASTRO**

Tomografía computarizada

**DR. JAVIER KELLY GARCÍA**

Tórax y mediastino

**DR. ADRIAN CRAVIOTO VILLANUEVA**

Tubo digestivo alto y hepato-bilio pancreático

**DRA. PATRICIA CORTÉS ESTEBAN**

Tumores mamaros

**DR. RAFAEL MEDRANO GUZMAN**

Tumores neuroendocrinos

**DR. NARCISO HERNÁNDEZ TORIS**

Tumores urológicos

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## Contents

### Editorial

- Elements of prevention and cancer 87  
Dr. Rogelio Martínez Macías

### Original articles

- Prevalence of depression in a cancer patient's 89  
population  
García-Fabela Raymundo Oliver

- Adenocarcinoma of the cervix. Results of 94  
treatment  
Torres-Lobatón Alfonso, *et al.*

- The treatment of pain in cancer patients 102  
Rosario-Cruz Mauricio, *et al.*

### Review article

- Factors that impact on the prognosis of 110  
patients with squamous cell carcinoma  
of the oral cavity  
Gallegos-Hernández José Francisco

- The roll of chemoresistance in solid tumors 117  
Astudillo-de la Vega H, *et al.*

### Clinical case

- Pegfilgrastim in the treatment of non-Hodgkin 127  
lymphoma Five cases report  
Solís-Poblano Juan Carlos, *et al.*

- Review of the prognostic factors in melanoma 130  
of the penis, a report of a case  
Rico-Morlán Fabio José Luis, *et al.*

## Contenido

### Editorial

- Elementos de prevención y cáncer 87  
*Dr. Rogelio Martínez Macías*

### Artículo original

- Prevalencia de depresión en una población 89  
de pacientes con cáncer  
*García-Fabela Raymundo Oliver*

- Adenocarcinoma del cervix. Resultados del 94  
tratamiento  
*Torres-Lobatón Alfonso, et al.*

- Tratamiento del dolor en el paciente con 102  
cáncer  
*Rosario-Cruz Mauricio, et al.*

### Artículo de revisión

- Factores que impactan en el pronóstico de los 110  
pacientes con carcinoma epidermoide de la  
cavidad oral  
*Gallegos-Hernández José Francisco*

- El papel de la quimiorresistencia en los tu- 117  
mores sólidos  
*Astudillo-de la Vega H, et al.*

### Casos clínicos

- Pegfilgrastim en el tratamiento del linfoma 127  
no Hodgkin. Informe sobre cinco casos  
*Solís-Poblano Juan Carlos, et al.*

- Revisión de los factores pronósticos en mela- 130  
noma de pene, a propósito de un caso  
*Rico-Morlán Fabio José Luis, et al.*

## Elementos de prevención y cáncer

*Elements of prevention and cancer*

Se han descrito factores de índole dietéticos y relacionados al ejercicio físico que pueden servir como elementos de prevención para el desarrollo de una neoplasia.

El factor inflamación crónica, está involucrado en la patogénesis de diferentes alteraciones, que incluyen: resistencia a la insulina, aterosclerosis, neurodegeneración y crecimiento tumoral. La progresión tumoral es estimulada por una elevación sistémica de citocinas proinflamatorias. Hacer ejercicio físico de manera regular, podría ofrecer protección en contra de la diabetes tipo II, enfermedades cardiovasculares, demencia, cáncer de colon y cáncer de mama. El efecto protector es atribuido a un efecto anti-inflamatorio, generado con el ejercicio regular y/o vía reducción de contenido graso visceral. La teoría menciona que tales efectos pueden ser mediados por los péptidos derivados del músculo, llamados *miocinas*; la contractura de músculo esquelético las libera y manifiestan sus funciones, endocrina o paracrina, mediando directamente el efecto anti-inflamatorio y los depósitos sobre la grasa visceral. Algunas *miocinas* trabajan a nivel muscular interviniendo en los efectos de la vía de señalización que involucra la oxidación de la grasa y la liberación de glucosa, también pueden contrarrestar la resistencia a la insulina mediada por TNF-alfa.

Ahora se conoce que el músculo esquelético tiene la capacidad de expresar varias *miocinas*: IL-6, IL-8, IL-15, BDNF, LIF, FGF-21 y Follistatin-like-1. La IL-6 es el prototipo de *miocina*, misma que fue la primariamente identificada y la más estudiada, conteniendo el efecto mediador metabólico así como el efecto anti-inflamatorio. El receptor gp130 citoquina IL-6, fue descubierto como una *miocina* ya que, durante el ejercicio físico, se incrementa en la circulación más de 100 veces.

Se ha demostrado que la contractura de fibras musculares tipo I y tipo II, expresan la miocina IL-6, lo cual, subsecuentemente ejerce su efecto localmente dentro del

músculo a través de la activación de AMPK y/o P13-Kinase para incrementar la liberación de glucosa y oxidación grasa y cuando es liberada a la circulación periférica actuando en varios órganos como una *hormona-like* que incrementa la producción de la glucosa hepática durante el ejercicio o la lipólisis en el tejido adiposo. Estos péptidos requieren un análisis más profundo ya que pueden presentarse en circunstancias paradójicas.

El metaanálisis de Nocon M, incluye 33 estudios que suman 883 372 participantes y un seguimiento mayor a 20 años. Analiza a la actividad física y disminución de mortalidad enfocado a origen cardiovascular y todas las otras causas de muerte, con una disminución de riesgo de 35% y 33% respectivamente tanto en hombres como mujeres.

Por otro lado, si la vitamina D juega un papel en la homeostasis del tejido mamario; la pregunta es ¿qué papel juega en la prevención o en el tratamiento del cáncer mamario?

Esta vitamina es un nutriente esencial en el cuerpo humano, el receptor de la vitamina D es activo en la transcripción de numerosos genes responsables del control del ciclo celular, la apoptosis y el potencial metastásico.

El mantenimiento o suficiencia de niveles sistémicos de 25(OH)D<sub>3</sub> podría resultar importante en la prevención del cáncer de mama. Los niveles de suficiencia para mantener salud ósea son de 30 a 32 ng/mL y los médicos deberán colaborar para el mantenimiento de este nivel con reemplazo de vitamina D, sobre la base de colecalciferol (D<sub>3</sub>). Los niveles altos de 25(OH)D, aproximadamente 50 ng/mL, se han sugerido para mantener saludable al tejido mamario.

Los estudios sobre quimioprevención basados en observaciones con ingesta de calcio, y vitamina D, así como el mantenimiento de altos niveles de 25-hidroxi-vitamina D, se han asociado con un riesgo menor para el desarrollo de cáncer de mama en algunos informes. Sin

embargo, en estudios aleatorizados, la administración de Vitamina D (400 UI/día) más la administración de calcio (1,000 mg de carbonato de calcio por día) han mostrado pocos efectos colaterales, pero resultados mixtos.

En el único estudio prospectivo publicado, un nivel bajo de vitamina D en el momento del diagnóstico fue asociado con un desfavorable pronóstico para la supervivencia libre de enfermedad a distancia y supervivencia global al compararlo con mujeres cuyos niveles de vitamina D eran los adecuados; este hecho mostró significancia estadística. Como niveles óptimos séricos de 25-hidroxi vitamina D, se consideraron 75 a 150 nmol/L (30 a 60 ng/mL).

Evidentemente, falta la consolidación de estudios y resultados para emitir una recomendación con suficiente evidencia; no obstante, sabemos que nuestra población nacional es tendiente al sobrepeso y tiene escasa cultura del ejercicio físico. Por otra parte, todavía desconocemos los niveles séricos de 25-hidroxi vitamina D en nuestras pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, hecho que deja abierta una línea de investigación atractiva.

## REFERENCIAS

1. Claus Brandt and Bente K. Pedersen. The Role of Exercise-Induced Myokines in Muscle Homeostasis and the Defense against Chronic Disease. *J Biomed Biotechnol* 2010: 520258.
2. Carol J. Fabian, MD. If Vitamin D Prevents Breast Cancer, How Does It Do it, and How Much Does It Take? *American Society of Clinical Oncology. 2009 Educational Book.* 71-74.
3. Rowan T. Chlebowski, MD, PhD, cols. Calcium Plus Vitamin D Supplementation, 25-Hydroxyvitamin D, and Breast Cancer Risk. *American Society of Clinical Oncology. 2009 Educational Book.* 75-78.
4. Orit C. Freedman, MD, FRCP(C), cols. The Role of Vitamin D in Breast Cancer Recurrence. *American Society of Clinical Oncology. 2009 Educational Book.* 79-83.

### **Dr. Rogelio Martínez Macías**

Cirujano Oncólogo. Servicio de Oncología del Hospital General de México, O.D.

Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. (SMEO): 2010-2011

Correspondencia: Dr. Balmis 148, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06720, México, D. F.  
Teléfono: 27 89 20 00 extensión: 1650. Correo electrónico: rogelio\_martinezm@hotmail.com

# Prevalencia de depresión en una población de pacientes con cáncer

## *Prevalence of depression in a cancer patient's population*

García-Fabela Raymundo Oliver.

### ▷ RESUMEN

**Objetivos:** Este estudio examina la prevalencia de depresión en pacientes con cáncer y su asociación con algunas variables demográficas.

**Métodos:** Fueron evaluados 146 pacientes con cáncer en distintas fases de la enfermedad, empleando el Inventario de Depresión de Beck y utilizando un punto de corte mayor a 16.

**Resultados:** La prevalencia de depresión fue de 36%; resultó más frecuente en mujeres. Los grupos etáreos más afectados fueron de 30 a 44 años:  $n = 22$  (16%) y de 45 a 64 años:  $n = 25$  (17%). Se dedican al hogar 57% de los casos y sufre depresión 82% de las personas que están en Cuidados Paliativos.

**Conclusiones:** La prevalencia de la depresión en pacientes con cáncer, es mayor que en la población general. Los factores que disminuyeron la probabilidad de presentar depresión fueron: mayor edad y trabajo remunerado; mientras que estar en Cuidados Paliativos, incrementa el riesgo.

**Palabras clave:** depresión, cáncer, México.

### ▷ ABSTRACT

**Objective:** This study examines the prevalence of depression in cancer patients and its association on several demographic variables.

**Method:** 146 patients with cancer with different stages of the illness were studied using the Beck Depression Inventory with a cut-off point of  $>16$ .

**Results:** The prevalence of depression among cancer patients was 36% with higher frequency in females. The most frequently affected groups were from 30-44 years-old (16%,  $n=22$ ) and from 45-64 years-old (17%,  $n=25$ ). 57% of the patients dedicated exclusively to their home and the 82% located in palliative care suffer depression.

**Conclusions:** the prevalence of depression among cancer patients is higher compared to the general population. Factors that diminished the probability of depression were: older age and paid work whether palliative care patients have higher risk.

**Key words:** depression, cancer, Mexico.

### ▷ INTRODUCCIÓN

La prevalencia de depresión en la población general en México es de 3.3%,<sup>1</sup> similar a lo reportado en Estados Unidos: 2% a 3%.<sup>2</sup> La depresión puede estar asociada a

varias causas, una de ellas, son las enfermedades crónico-degenerativas, como el cáncer. Las respuestas más comunes ante este diagnóstico, son la tristeza y el enojo; esta tristeza debe diferenciarse de la normal, la que los pacientes conocen y refieren como *depresión*, de la depresión clínica

Servicio de Psico-Oncología. Centro Oncológico Estatal ISSEMyM. México.

*Correspondencia:* M. C. Raymundo Oliver García Fabela. Avenida Solidaridad-Las Torres 101 Col. Del Parque; Toluca, Méx. C. P. 50180. Teléfono: 01 (722) 210 7985  
*Correo electrónico:* rolivergf@yahoo.com.mx

que excede a la respuesta normal en duración e intensidad; la depresión que repercute a nivel personal, social y laboral. Cuando una enfermedad crónica se acompaña de depresión, condicionan una mayor morbilidad, prolongadas estancias hospitalarias, menor apego al tratamiento y mayor incapacidad.<sup>3</sup>

La depresión es un problema común en los pacientes con cáncer, su adecuada y pronta identificación permite la aplicación de las intervenciones psicofarmacológicas y psicoterapéuticas necesarias para cada caso. En estos pacientes, existen diferentes dificultades para la evaluación de la depresión; esto es aún más notorio en los pacientes con cáncer, pues algunos están físicamente debilitados por los tratamientos y por el estadio de la enfermedad. Diferentes estudios muestran una amplia variación en la prevalencia de la depresión en los pacientes con cáncer (4% a 58%).<sup>4-6</sup> debido al tipo de población estudiada, al estadio clínico de la enfermedad, así como por los instrumentos diagnósticos aplicados.

En cuatro estudios emplearon el Inventario de Depresión de Beck como instrumento para evaluarla en pacientes con cáncer: Plumb, en 1981, encontró que 33% de los pacientes presentaban depresión;<sup>7</sup> Gooding (2004), evidenció depresión en 39% de pacientes varones con cáncer; y Sachs (2004), informó 57% de síntomas depresivos en un grupo de mujeres,<sup>8</sup> mientras que Kelsen (1995) encontró 38% de casos con depresión al emplear un punto de corte de 15 puntos.<sup>9</sup>

Establecer el diagnóstico de depresión en los pacientes con cáncer es un reto, ya que los criterios diagnósticos para depresión mayor, incluyen varios síntomas somáticos que frecuentemente son atribuidos al cáncer (pérdida de apetito, pérdida de peso, insomnio, fatiga, anergia, disminución en la capacidad de pensar y concentrarse, entre otros) y a los tratamientos antineoplásicos. Sin embargo, los cambios en el apetito y la pérdida de peso se relacionan con un síntoma central de la depresión: la anhedonia. De igual forma, los problemas de concentración y memoria tienen un equivalente con un síntoma central de la depresión: la indecisión; mientras que la fatiga y las alteraciones del sueño no tiene equivalente con síntomas depresivos.<sup>10-12</sup>

Para la identificación de depresión, existen dos tipos de instrumentos en pacientes con cáncer: 1) las entrevistas clínicas y 2) las escalas de auto-reporte escritas. De éstas últimas, existen varias que han sido empleadas en los pacientes con cáncer: la escala Hospitalaria de Depresión y Ansiedad (HADS, por sus siglas en inglés), el Inventario de Depresión de Beck (IDB), y la Escala de Depresión de Zung. La HADS es el instrumento más empleado en las investigaciones de depresión en pacientes con cáncer, a

pesar de su baja sensibilidad y especificidad (pues incluye subescalas de depresión y ansiedad);<sup>13</sup> este hecho la coloca como un instrumento inapropiado para detección de la depresión en pacientes con cáncer.<sup>14</sup> El IDB ha mostrado mayor sensibilidad y especificidad, 95% y 91% respectivamente, *vs* la HADS, 68% a 75% y 67% a 76%.<sup>15</sup>

El propósito de este estudio fue identificar la prevalencia de depresión en pacientes con cáncer que asisten al Centro Oncológico Estatal del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM), empleando el IDB. También se buscó identificar la relación de esta alteración afectiva con algunas variables demográficas y modalidades de tratamiento empleado. Este hospital es un lugar de referencia para los derechohabientes del gobierno del Estado de México que presentan un problema oncológico.

## ▷ MATERIAL Y MÉTODOS

*Diseño y muestra:* Se entrevistó a un total de 154 pacientes en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM. Todos ellos con diagnóstico de cáncer, sin importar el sitio afectado. De este total, se excluyeron ocho debido a falta de datos. La muestra incluyó finalmente 146 pacientes de entre 28 a 73 años de edad; 93 mujeres y 53 hombres.

A los pacientes que acudieron a la consulta externa de los servicios de Clínica del Dolor, Cirugía Oncológica, Cuidados Paliativos y Oncología Médica se les invitó, a contestar individualmente el IDB, con la inclusión de la clave de afiliación a la institución donde se realizó el estudio, edad, género, ocupación y grado escolar; haciendo hincapié de que los datos obtenidos serían ocupados con confidencialidad y para fines exclusivos de investigación. A los que accedieron, se les entregó la escala impresa para su llenado. Una vez culminada, la devolvieron personalmente al investigador. Posteriormente se buscó en el Archivo Clínico del hospital el expediente del paciente para anotar el tipo de tumor y tratamiento actual.

*Instrumento:* Se empleó el Inventario de Depresión de Beck (IDB), que es una escala de auto-reporte con enfoque sobre los síntomas cognitivos y conductuales de la depresión, con cobertura de los síntomas somáticos. El IDB cuenta con 21 reactivos que se subdividen en cinco postulados para describir el aumento en los niveles de severidad. El puntaje total posible va de cero a 64. El IDB fue validado para su uso en la población mexicana.<sup>16</sup>

*Análisis estadístico:* Se emplearon estadísticas descriptivas (media y porcentaje) para analizar las variables estudiadas. Como sugirió Berard en la evaluación de pacientes oncológicos, se empleó un punto de corte de  $\geq 16$  puntos, en vez del punto de corte de  $> 10$  puntos

**Tabla 1.**

Número de casos de acuerdo a tumor.

Sitio del tumor	Femenino	Masculino	Total
Cabeza y cuello	3	5	8
Gastrointestinal	2	10	12
Ginecológico	26	--	26
Hematológico	4	12	16
Mama	49	0	49
Piel	1	4	5
Respiratorio	2	6	8
Tejidos blandos	3	1	4
Sistema Nervioso Central	3	0	3
Reproductor masculino	--	15	15
TOTAL	93	53	146

**Tabla 2.**

Prevalencia en la población total.

	Femenino	Masculino	TOTAL
Con depresión	40 (27%)	13 (9%)	53 (36%)
Sin depresión	53 (37%)	40 (27%)	93 (64%)
TOTAL	93 (64%)	53 (36%)	146 (100%)

**Tabla 3.**

Prevalencia individual por sexo.

	Femenino	Masculino
Con depresión	40 (43%)	13 (25%)
Sin depresión	53 (57%)	40 (75%)
TOTAL	93 (100%)	53 (100%)

**Tabla 4.**

Presencia y ausencia de depresión de acuerdo a grupo etáreo y sexo.

EDAD	Con depresión		Sin depresión		TOTAL
	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	
18-29	4 (3%)	2 (1%)	4 (3%)	0 (0%)	10 (7%)
30-44	12 (9%)	10 (7%)	18 (11%)	12 (9%)	52 (36%)
45-64	24 (16%)	1 (1%)	26 (18%)	16 (10%)	67 (45%)
+ 65	0 (0%)	0 (0%)	5 (3%)	12 (9%)	17 (12%)
TOTAL	40 (28%)	13 (9%)	53 (35%)	40 (28%)	146 (100%)

EDAD	Con depresión	Sin depresión
18-29	60%	40%
30-44	42%	58%
45-64	37%	63%
+ 65	0%	100%

que se usa en población general, para con ello denotar la presencia de depresión con mayor sensibilidad y especificidad.<sup>15,16</sup>

Los pacientes con depresión y sin depresión fueron comparados de acuerdo con su género, grupo etáreo, estado civil, ocupación y tratamiento actual.

## ► RESULTADOS

El total de la muestra ( $n = 146$ ) estuvo integrada por 93 mujeres con una media de 46.47 años y 53 hombres con una media de 48 años. En la **Tabla 1** se muestra el número de casos por cada tumor.

En la **Tabla 2** se observa que la prevalencia de depresión con respecto a la población total en mujeres que padecen cáncer es de 27% ( $n = 40$ ), mientras que, en

el caso de los varones con depresión es de 9% ( $n = 13$ ). La media de edad para las mujeres con depresión fue de 44.83 y en el caso de los hombres fue de 40.67. Por otro lado, la media para mujeres sin depresión fue de 47.72, mientras que, para los hombres fue de 50.20.

La depresión en el sexo masculino es de un cuarto de la población, mientras que, en el sexo femenino casi la mitad lo presenta. Esto sugiere que la depresión es más frecuente en mujeres (**Tabla 3**).

Casi la mitad de la población cuenta con estudios de licenciatura (48%,  $n = 69$ ) y de estos, 17% ( $n = 23$ ) cursa con depresión, comparado con 20% ( $n = 30$ ) de presencia de depresión en el resto de niveles escolares. Sin embargo, al realizar la comparación por grupos de acuerdo al grado escolar no se encuentra un factor protector o de riesgo para desarrollar depresión.

Los grupos etáreos más afectados por la depresión fueron los de 30 a 44 años (16%,  $n = 22$ ) y el de 45 a 64 años (17%,  $n = 25$ ), lo que representa a la población económicamente activa y forma el tercio de la población estudiada. Asimismo, se observa que conforme incrementa la edad disminuye la probabilidad de desarrollar depresión (**Tabla 4**).

Las tres cuartas partes de la muestra son casados (77%,  $n = 114$ ) y de estos, 28% ( $n = 41$ ), presenta depresión; poco más de la mitad de los individuos que no viven en unión civil presentan depresión ( $n = 12$  vs 20). Al hacer la comparación por grupos se observa que no se evidenció alguna tendencia a sufrir depresión de acuerdo con el estado civil.

Se observó que tres cuartas partes de la población realizan un trabajo fuera de casa. Las personas que se dedicaban al hogar tienen más frecuencia de padecer depresión, sugiriendo que la ocupación puede ser un factor protector para padecer depresión.

En la **Tabla 5** se muestra que las personas que se encuentran en el servicio de Cuidados Paliativos tienen más riesgo de sufrir depresión que el resto de los grupos de acuerdo a tratamiento. Mientras que, los sujetos en cirugía, radioterapia y seguimiento tienen menor riesgo.

## ▷ CONCLUSIONES

Este es un estudio que evidencia la prevalencia de depresión en una población con cáncer y su relación con factores demográficos y la fase de tratamiento de la enfermedad. La investigación demostró que la depresión se presentó en 36% de los pacientes con cáncer. Estos resultados son similares a los encontrados en el estudio pionero de Plumb.<sup>7</sup> También se evidenció que los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de sufrir depresión que la población general, así como lo demostró en un meta-análisis publicado en 1997.<sup>17</sup>

A diferencia de lo demostrado en un meta-análisis, donde no se observa diferencia estadística significativa con respecto al género,<sup>18</sup> en este trabajo se observó que las mujeres tienen tres veces más riesgo de sufrir depresión que los varones. Esta proporción es similar a lo descrito en la población general.<sup>1</sup>

En esta investigación se encontró que las personas que tiene un trabajo remunerado, tienen menor riesgo de sufrir depresión que aquellos que no lo tienen, sugiriendo algún tipo de gratificación positiva el estar empleado mientras se está en tratamiento de cáncer. Nuestros resultados indican una mayor prevalencia de depresión en el paciente terminal, en relación a otros estadios de la enfermedad, lo cual es congruente con lo informado en otras investigaciones.<sup>19,20</sup>

**Tabla 5.**

Presencia y ausencia de depresión de acuerdo a tratamiento.

Tratamiento	Con depresión	Sin depresión	Total
Cirugía	5 (4%)	15 (10%)	20 (14%)
Paliativos	9 (5%)	2 (1%)	11 (6%)
Quimioterapia	21 (14%)	19 (13%)	40 (27%)
Radioterapia	4 (3%)	8 (6%)	12 (9%)
Seguimiento	14 (10%)	49 (34%)	63 (44%)
TOTAL	53 (36%)	93 (64%)	146 (100%)

Tratamiento	Con depresión	Sin depresión
Cirugía	25%	75%
Paliativos	82%	18%
Quimioterapia	53%	47%
Radioterapia	33%	67%
Seguimiento	22%	78%

En el transcurrir del cuidado del paciente con cáncer, través del diagnóstico, del tratamiento, seguimiento y etapa terminal otros especialistas y recursos de salud, se vuelven importantes en el cuidado y control de síntomas conforme progresa la enfermedad. Sin embargo en el escenario oncológico la mayor parte de los pacientes no reciben alguna valoración en la esfera mental. La presencia de un cuadro de tipo depresivo puede dificultar el apego al tratamiento médico, aumento en la solicitud de consulta y uso de recursos de salud, así como un mal control de los síntomas.<sup>21</sup>

El presente estudio tiene las siguientes limitaciones: 1) se empleó una escala de auto-reporte, la cual mide la severidad del estado depresivo, más no permite diferenciar entre un trastorno de adaptación con predominio de síntomas depresivos y un episodio depresivo mayor; esto puede explicar la alta frecuencia de depresión encontrada en el trabajo; 2) no se tomó en cuenta el estado funcional del paciente y presencia o ausencia de comorbilidad médica; y 3) el tamaño de la muestra es pequeño y diverso.

## REFERENCIAS

1. Medina-Mora M. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados de la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica en México 2003;26:1-16.
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 ed. American Psychiatric Association. 1994.
3. Aapro M. Depression in breast cancer patients. *Ann Oncol* 1999;10:627-636.
4. Bukberg, J. Depression in hospitalized cancer patients. *Psychosom Med* 1984;46:199-212.
5. Derogatis LR. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983;249:751-757.
6. Cody M. Diagnosis of major depression in cancer patients. *Am J Psychiatry* 1994;147:537-540.

7. Plumb M. Comparative studies of psychological function in patients with advanced cancer. *Psychosom Med* 1981;43:243-254.
8. Massie M. Prevalence of depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;32:57-71.
9. Kelsen D. Pain and depression in patients with newly diagnosed pancreas cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:748-755.
10. McDaniel J. Depression in patients with cancer: diagnosis, biology and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:89-99.
11. Akechi T. Somatic symptoms for diagnosing major depression in cancer patients. *Psychosomatics* 2003;44(3):244-248.
12. Mein-Ling C. Physical symptom profiles of depressed and nondepressed patients with cancer. *Palliative Med* 2004;18:712-18.
13. Trask P. Assessment of depression in cancer patients. *J Natl cancer Inst Monogr* 2004;32:80-92.
14. Hall A. Are we using appropriate self-report questionnaires for detecting depression in women with early breast cancer? *Eur J Cancer* 1999;35:79-85.
15. Berard R. Depressive disorders in an out-patient oncology setting: prevalence, assessment, and management. *Psychooncology* 1998; 7:112-120.
16. Jurado S. La estandarización del Inventario de depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México. *Salud Mental* 1998;21:26-31.
17. Vant Spijker A. Psychological sequelae of cancer diagnosis: a meta-analysis review of 58 studies after 1980. *Psychosom Med* 1997;59:280-93.
18. DeFlorio M. Review of depression in cancer: gender differences. *Psychosom Med* 1995;3:66-80.
19. Akechi, T. Major depression, adjustment disorders, and post-traumatic stress disorder in terminally ill cancer patients: associated and predictive factors. *J Clin Oncol* 2004;22:1957-1965.
20. Potash M. Affective disorders in advanced cancer. *Hematol Oncol Clin N Am* 2002;16:671-700.
21. National Institutes of Health of science Conference Statement: symptom management in cancer: pain, depression and fatigue. *J Nat Can Inst* 1993;95:1110-1117.

# Adenocarcinoma del cérvix. Resultados del tratamiento

## *Adenocarcinoma of the cervix. Results of treatment*

Torres-Lobatón Alfonso,<sup>1</sup> Alvarado-Vázquez Lucía Sarai,<sup>1</sup> Román-Bassaure Edgar,<sup>1</sup> Torres-Rojo Alfonso,<sup>1</sup> Morgan-Ortiz Fred,<sup>2</sup> Oliva-Posada Juan Carlos,<sup>1</sup> Morales-Palomares Miguel Angel.<sup>1</sup>

### ▷ RESUMEN

**Introducción:** El adenocarcinoma es menos frecuente que el cáncer epidermoide del cérvix; algunos autores opinan que el pronóstico es menos favorable para esta lesión.

**Objetivo:** Dar a conocer la experiencia del Servicio de Oncología del Hospital General de México, en el tratamiento del adenocarcinoma cervical mediante la revisión de la casuística durante un periodo de ocho años.

**Métodos:** Se realizó el análisis de expedientes de pacientes tratadas en el Servicio de Oncología del Hospital General de México, de 2000 a 2007, mediante radioterapia (Rt) o histerectomía radical para etapas Ib1; y Rt o radioterapia más quimioterapia (Rt + Qt) a partir de la etapa Ib2. Los resultados fueron sometidos a análisis estadístico (*t* de Student y *Ji cuadrada*).

**Resultados:** Las pacientes tratadas fueron 129; edad media de 47 años. Clasificadas en estadio I: 55.8%. El periodo de evolución sin evidencia de enfermedad fue de 30 meses en promedio, lo que representó 77.1% (91/118) que se mantuvieron con seguimiento. La cifra incluyó 64/69 etapas I, (92.7%); 19/32, etapas II, (59.3%); y 1/8 etapas III - IV, (12.5%). Para los estadios I y II, los resultados por tipo de tratamiento fueron: estadio Ib1: cirugía, (37/40, 92.5%); vs. Rt, (15/16, 93.7%); Estadios Ib2 y II: Rt, 17/28, (60.7%) vs. Rt más QT: 13/21, (61.9%)  $p > 0.05$ . Por histología: carcinomas bien diferenciados: 16/18, (88.8%) vs. poco diferenciados: 5/11, (54.5%),  $p = 0.0001$ . Edad menor de 50 años: 65/79, (82.2%) vs. Mayores de 50 años: 25/39, (64.1%),  $p = 0.03$ .

### ▷ ABSTRACT

**Introduction:** The adenocarcinoma of the cervix is less frequent than epidermal cancer and some authors give it a poor prognostic.

**Objective:** To present clinical characteristics and results of treatment in adenocarcinoma of cervix, based on institutional experience in 8 years.

**Methods:** Analysis of files of patients with adenocarcinoma of cervix, treated in the Oncology Unit of Hospital General de Mexico, OD from 2000 to 2007, with radiotherapy (Rt) or radical hysterectomy stages Ib1; and radiotherapy alone or with chemotherapy (Qt), in stages Ib2 or more. The results were statistically analyzed with *t* student and  $\chi^2$  tests.

**Results:** 129 patients received treatment with a mean age of 47 years, 55.8% were classified in stage I and 91/118 patients (77.1%) stay without evidence of tumor in a mean of 30 months. There were included 64/69 (92.7%) Stages I; 19/32 (59.3%) Stages II; 1/8 (12.5%) Stages III - IV. For stages I and II, the results according with the type of treatment were: Stage Ib1: surgery (37/40, 92.5%) vs. Rt (15/16, 93.7%); stages Ib2 and II: Rt (17/28, 60.7%) vs. Rt + Qt (13/21, 61.9%)  $p > 0.05$ . Histology: well differentiated carcinomas 16/18 (88.8%) vs. undifferentiated 5/11 (54.5%),  $p = 0.0001$ . Age < 50 years, 65/79 (82.2%) vs. >50 years: 25/39 (64.1%),  $p = 0.03$ .

**Conclusions:** There was no influence in the results with any type of treatment in stages I and II. For Stages III and IV there was a poor prognostic.

**Key words:** adenocarcinoma, cervix, treatment, Mexico.

1Servicio de Oncología, Hospital General de México, O. D.

2Departamento de Investigación, Universidad Autónoma de Sinaloa, México.

Correspondencia: Dr. Alfonso Torres Lobatón. Palenque N° 49 Colonia Narvarte. CP 03020, México, D.F. Teléfonos: 5519 1792, 5538 1200. Celular: 044-55 2922 7086.

Correo electrónico: drtorreslobaton@prodigy.net.mx

**Conclusiones.** El tipo de tratamiento no influyó en los resultados de los estadios I y II. Las Etapas III y IV tuvieron muy mal pronóstico.

**Palabras clave:** adenocarcinoma de cérvix, tratamiento, México.

## ▷ INTRODUCCIÓN

El cáncer del cérvix ocupa el segundo lugar entre los cánceres de la mujer con cifras anuales de 500,000 casos y 273,000 defunciones.<sup>1</sup> Su incidencia y mortalidad ha declinado en países industrializados, en los que en décadas recientes se ha registrado un descenso en la frecuencia de los carcinomas epidermoides de esta localización y un incremento en la de los adenocarcinomas, cuyas cifras ascendieron de 10% a entre 20% y 25%.<sup>1-6</sup>

Por ejemplo, en los Estados Unidos, en la década de los setentas los carcinomas epidermoides representaban 87.6% y los adenocarcinomas 12.4%, en tanto que para 2004 los estudios del *Surveillance Epidemiology and End Results* revelaron que 69.3% de los casos confirmados fueron epidermoides y 24.9% adenocarcinomas.<sup>1,4</sup> En ese país, al igual que en Inglaterra, la mayor incidencia de casos nuevos de adenocarcinomas se ha observado en mujeres menores de 50 años,<sup>1,2</sup> el descenso se ha atribuido a los programas de detección, situación no observada con el adenocarcinoma debido a que las lesiones se ubican en la profundidad del canal endocervical, donde es difícil acceder a las tomas de citología.<sup>1,4</sup> En México, el Registro Histopatológico de Neoplasias, publicó que la incidencia del cáncer cervicouterino invasor ha sido rebasada por la del cáncer de mama a partir de 2001,<sup>7</sup> y la Secretaría de Salud ha informado que la mortalidad por cáncer cervicouterino declinó desde 1998.<sup>8</sup> El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), informó que a partir del 2006, el cáncer de mama ha rebasado al cáncer cervicouterino como principal causa de muerte por cáncer en la mujer.<sup>9</sup>

Aun cuando las publicaciones mencionadas sugieren un descenso en la frecuencia y la mortalidad del cáncer cervicouterino invasor, a la fecha no se dispone en nuestro medio de información documentada respecto al incremento o no en la frecuencia del adenocarcinoma del cérvix. La Organización Mundial de

la Salud clasifica al adenocarcinoma del cuello uterino en cinco subtipos: adenocarcinoma endocervical, adenocarcinoma endometroide, carcinoma de células claras, carcinoma adenoideo quístico y carcinoma adenoescamoso.<sup>10</sup> Otros autores agregan las siguientes variedades: villoglandular, mucinoso, seroso, de tipo intestinal, en anillo de sello, y el adenocarcinoma metastásico.<sup>11</sup>

Los factores pronósticos registrados en la bibliografía en relación al adenocarcinoma, son similares a los de los carcinomas epidermoides e incluyen: la etapa clínica al momento del diagnóstico, el tamaño tumoral, en pacientes con lesiones invasoras tempranas tratadas con cirugía radical, se agrega la afectación de los ganglios linfáticos, la invasión a la profundidad del estroma cervical y la invasión linfovascular.<sup>12-14</sup>

Las lesiones invasoras clasificadas en estadio Ib1, pueden ser tratadas con cirugía o radioterapia. Las lesiones avanzadas son manejadas con la combinación de radioterapia más quimioterapia simultáneas.<sup>15-17</sup>

Si bien en algunos estudios no se ha demostrado una diferencia significativa en cuanto al comportamiento de los carcinomas epidermoides y los adenocarcinomas del cuello uterino,<sup>15,17,18</sup> en otros se muestra que las pacientes con adenocarcinomas tienen una peor sobrevida con diferencias estadísticamente significativas en el pronóstico, a favor de los carcinomas epidermoides.<sup>5,19</sup> Se argumenta que los adenocarcinomas muestran una mayor tendencia a invadir profundamente el estroma cervical, a los espacios linfovasculares y a ocasionar metástasis a los ganglios linfáticos.<sup>1,16</sup>

## ▷ OBJETIVO

Dar a conocer la experiencia del Servicio de Oncología del Hospital General de México, en el tratamiento del adenocarcinoma cervical mediante la revisión de la casuística durante un periodo de ocho años.

## ▷ MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional de expedientes de casos con el diagnóstico de cáncer cervicouterino documentado histopatológicamente, atendidas en el Servicio de Oncología del Hospital General de México, O.D., durante el periodo comprendido del uno de enero del 2000 al 31 de diciembre de 2007, seleccionándose para su análisis los expedientes con diagnóstico de adenocarcinoma. Las variables analizadas en los criterios de inclusión fueron: edad, variedades histopatológicas, clasificación clínica, terapéutica establecida y los resultados del tratamiento. No se incluyeron en el estudio pacientes sin comprobación histopatológica de la enfermedad, enfermas con lesión primaria en endometrio con infiltración al cérvix y pacientes que no recibieron o no completaron su tratamiento de acuerdo a lo programado.

El diagnóstico clínico fue realizado por el personal de base de la Unidad de Tumores Ginecológicos del servicio empleándose para su estadificación, la clasificación vigente de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia para el cáncer del cérvix.<sup>6,10</sup> Se consideraron pacientes no clasificables aquellas que fueron manejadas fuera de la Institución y que acudieron a esta con actividad tumoral. La comprobación histopatológica fue realizada, por el personal del Servicio de Patología de la Institución.

La terapéutica empleada varió de acuerdo a la etapa clínica de la enfermedad y consistió en cirugía para las lesiones tempranas y ciclo pélvico de radioterapia, (teleterapia más braquiterapia) para los estadios a partir del Ib2, previos estudios de extensión que incluyeron la radiografía del tórax y la tomografía computarizada de abdomen y pelvis en búsqueda de diseminación a distancia.

A partir del segundo semestre de 2004, para los estadios Ib2 y más avanzados, se implementó en el servicio la utilización de quimioterapia semanal durante la teleterapia mediante la utilización de cisplatino o carboplatino a razón de 40 a 50 mg por m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrando cuatro ciclos de tratamiento en promedio por paciente.

Los carcinomas *in situ* fueron tratados electivamente con histerectomía total simple extrafascial, con margen en la vagina o mediante conización con electrocirugía, en pacientes con deseo de conservar la fertilidad. Los carcinomas microinvasores Ia2, sin infiltración linfovascular, fueron manejados mediante una histerectomía clase II de Piver y Rutledge,<sup>20</sup> este mismo procedimiento, más linfadenectomía pélvica, fue realizado en pacientes con presencia de infiltración linfovascular. Las pacientes

con estadio Ib1 de 2 cm o menos, fueron manejadas electivamente mediante histerectomía clase II con linfadenectomía pélvica. En los estadios mayores de 2 cm con histerectomía radical clase III.<sup>21,22</sup>

Las pacientes con hallazgos quirúrgicos de mal pronóstico, como infiltración linfovascular, metástasis ganglionares, tumor en márgenes quirúrgicos o infiltración parametrial, recibieron adyuvancia de radioterapia con ciclo pélvico una vez cicatrizada la herida quirúrgica.

La radioterapia se empleó electivamente en pacientes a partir de la etapa Ib2 y Ib1 que no fueron candidatas a cirugía o que rechazaron el tratamiento quirúrgico. Se utilizaron equipos de cobalto 60 o acelerador lineal de 10 Mev a dosis de 50 Gy, (teleterapia); más aplicación de material radioactivo intracavitario, (braquiterapia) con baja o alta tasa de dosis hasta completar 30 Gy.

Las pacientes con persistencia tumoral o recurrencia tumoral post radioterapia, fueron evaluadas para cirurgías de rescate mediante exenteraciones o evisceraciones pélvicas. Los resultados obtenidos fueron analizados estadísticamente mediante *t* de Student y *Ji cuadrada*, con intervalo de confianza de 95%. (Programa Estadístico Epi-Info versión 6.04).

## ▷ RESULTADOS

Durante el periodo estudiado, se atendieron en la Institución 2706 pacientes con cáncer cervicouterino; 219 (8%), correspondieron a adenocarcinoma, de las cuales 129 terminaron su tratamiento y constituyeron la base del presente análisis. Las características clinicopatológicas de las pacientes se presentan en la **Tabla 1**. El rango de edad fue de 23 a 80 años, con una media de 47. Para los carcinomas *in situ*, fue de 45 años.

En cuanto a los resultados de la terapéutica establecida, once pacientes de las 129 del estudio (8.5%), abandonaron su seguimiento, sin evidencia de actividad tumoral durante los primeros meses consecutivos al tratamiento y no fueron consideradas para los resultados finales, por lo que la muestra se redujo a 118 casos, de los cuales 91 (77.1%), tuvieron una evolución sin evidencia de actividad tumoral por un periodo de 12 a 84 meses, con una media de 30. En 28 pacientes (23.7%) se presentó fracaso del tratamiento. Sólo en tres de las pacientes (10.7%) se logró el control de la enfermedad con otras opciones de manejo.

Evolucionaron sin evidencia de actividad tumoral 4/4 pacientes en estadio 0; 64/69 (92.7%) de los estadios I; 19/32 (59.3%) de los estadios II ( $p < 0.05$ ). Asimismo, 1/7 (14.2%) de los estadios III y 0/1 de los IV (**Tabla 2**).

**Tabla 1.**

Características clínico-patológicas de las 129 pacientes.

Variable	No. de pacientes	%
<b>Edad en años</b>		
21 a 30	7	5.4
31 a 40	28	21.7
41 a 50	49	37.9
51 a 60	27	20.9
61 a 70	11	8.5
71 a 80	7	5.4
Rangos: 23- 80. Media: 47 años		
<b>Subtipos histopatológicos</b>		
Endocervical	103	79.8
Endometroide	10	7.7
Papilar	7	5.4
Adenoescamoso	5	3.8
Villoglandular	2	1.5
Mucinoso	1	0.7
Células claras	1	0.7
<b>Estadios clínicos</b>		
0	4	3.1
I*	72	55.8
II**	35	27.1
III	9	6.9
IV	1	0.7
No clasificables	8	6.2

\*Estadio I: Microinvasor: 1 paciente (0.8%); Estadio Ib1:57 pacientes, (45.9%); Estadio Ib2:14 pacientes, (11.2%).\*\* Estadios II: Estadio Ila, 4 pacientes, (3.2%); Estadio Iib, 31 pacientes. (25.0%)

La evolución sin evidencia de enfermedad para la etapa I incluyó: una paciente en estadio Ia2; 63/68 en estadio Ib1 (92.6%) y 11/12 en estadio Ib2 (91.6%). Cuarenta de las 68 enfermas clasificadas en estadio Ib, fueron tratadas con cirugía y 37 (92.5%), evolucionaron sin evidencia de cáncer. En seis (15%), los especímenes quirúrgicos demostraron la presencia de metástasis ganglionares. Estas pacientes, al igual que las otras cinco con factores pronósticos adversos, recibieron adyuvancia de radioterapia, lográndose el control de la enfermedad en nueve. Las dos pacientes restantes, una con ganglios metastásicos y la que presentó invasión profunda del estroma cervical, fallecieron con actividad tumoral. En esta etapa clínica se trataron 16 pacientes con radioterapia y 15 de ellas cursaron sin evidencia de actividad tumoral (93.7%).

Los resultados de las pacientes que recibieron radioterapia o radioterapia más quimioterapia a partir del estadio Ib2, se muestran en la **Tabla 3**, en la que se

**Tabla 2.**

Resultados del tratamiento, por estadio clínico.

Estadio clínico	Evolución sin evidencia de actividad tumoral*		Significancia
	No. de pacientes	%	
0	4/4	100	
Ia	1/1	100	
Ib	63/68	92.6	$p < 0.05$
II	19/32	59.3	$p = 0.04$
III	1/7	14.2	
IVa	0/1	-	
No clasificables	3/5	60.0	
Total:	91/118	77.1	

\*Media de seguimiento: 30 meses

**Tabla 3.**

Evolución sin evidencia de actividad tumoral, según tipo de tratamiento.\*

Estadio clínico	Radioterapia (a)		Radioterapia más Quimioterapia:(b)	
	No.	%	No.	%
Ib2	5/5	100	6/7	85.7
Ila	2/3	66.6	0/1	-
Iib	10/17	58.8	6/9	66.6
IIla	0/1	-	1/1	100
IIlb	0/2	-	0/3	-
Total:	17/28	60.7	13/21	61.9

\*Media de seguimiento: 30 meses

Radioterapia: (a) vs. Radioterapia más Quimioterapia: (b),  $p > 0.05$

Estadio Iib: Radioterapia, (a) vs. Radioterapia más Quimioterapia, (b):  $p > 0.05$

aprecia que no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar la evolución etapa por etapa con las diferentes modalidades de manejo.

Los resultados por tipo histológico y grado de diferenciación celular se presentan en la **Tabla 4**, en la que se puede observar la evolución sin evidencia de enfermedad para 74.7% de los carcinomas endocervicales vs. 82.6% para el resto de las variedades histopatológicas diagnosticadas ( $p = 0.426$ ). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la evolución de las pacientes con carcinomas moderadamente diferenciados vs. los poco diferenciados:  $p = 0.012$ ; y los bien diferenciados vs. los poco diferenciados:  $p = 0.0001$ .

Los resultados de las variedades histológicas diferentes a la de los carcinomas endocervicales se muestran en la **Tabla 5**, en la que se aprecia que 15 de las 19 pacientes

con estos diagnósticos (65.2%), se clasificaron en etapa I con resultados terapéuticos similares. En esta **Tabla** se aprecia que los carcinomas adenoescamosos tuvieron una evolución menos favorable, pues tres de cinco (60.0%), evolucionaron sin evidencia de enfermedad *vs.* 16/18 (88.8%) de las restantes.

En esta serie se analizó la evolución de las pacientes de acuerdo a su edad. Se observó que 65 de 79 pacientes (82.2%), con 50 años o menos, cursaron sin evidencia de actividad tumoral *vs.* 25/39 (64.1%) del grupo de 51 años o más:  $p = 0.039$  (**Tabla 6**).

**Fracaso al tratamiento:** En 28 de las 118 pacientes que tuvieron seguimiento (23.7%), se documentó el fracaso al tratamiento por persistencia o recurrencia tumoral. La distribución fue la siguiente: 5/68 (7.3%) de las pacientes diagnosticadas en etapa Ib; 13/32, (40.6%) de los estadios II; 6/7, (85.7%) de las etapas III; 1/1 de las IV y 2/5, (40%) de los no clasificables; de una paciente, no se recuperó el dato.

En seis pacientes (21.4%) hubo persistencia tumoral (dos en etapa II; y cuatro, en etapa III); en 16 (57.1%) se documentó el desarrollo de recurrencias tumorales loco-regionales; y en seis (21.4%), evidencia de diseminación a distancia. Los sitios de diseminación fueron: hígado, en dos; pulmón dos; sistema nervioso central una y a huesos una. El tiempo menor para el desarrollo de las recurrencias tumorales fue de tres meses y el mayor de 36 meses, con una media de 10.6.

Diez de las 28 enfermas habían recibido radioterapia y se les practicó laparotomía con el propósito de realizar en ellas cirugías de rescate. Una paciente en estadio Ib1 con recurrencia post cirugía recibió ciclo pélvico de radioterapia. Sólo en tres casos (10.7%), se obtuvo control de la enfermedad. Se incluyen 2/8 exenteraciones o evisceraciones pélvicas y la paciente en estadio Ib1 radiada post cirugía.

## ► DISCUSIÓN

Al analizar los resultados identificamos que la incidencia de adenocarcinoma del cuello uterino en nuestra institución es de 8%, lo que sugiere que la incidencia de esta variedad histológica no se ha incrementado en nuestro medio, como lo señala la bibliografía para países desarrollados,<sup>1-6</sup> aunque es necesario contar con una muestra mayor a partir de los informes de otras Instituciones de nuestro país. Publicaciones del extranjero como la del Hospital Universitario de Taiwan<sup>12</sup> y el Instituto Oncológico de Salah Aziaiz en Túnez,<sup>13</sup> refieren una incidencia de 6.5% y 5.3% respectivamente para esta entidad, cifras que se relacionan con la encontrada en nuestra Institución.

**Tabla 4.**

Resultados del tratamiento por variedades histológicas y grado de diferenciación celular.

Variable	Evolución sin evidencia de recurrencia tumoral*	
	No. de pacientes	%
Carcinomas endocervicales	71/95	74.7
Otras variedades histológicas	19/23	82.6
Ca. bien diferenciados	16/18	88.8
Ca. moderadamente diferenciados	55/66	83.3
Ca. poco diferenciados	5/11	54.5

\*Media de seguimiento, 30 meses.

Carcinomas bien diferenciados *vs.* Carcinomas poco diferenciados,  $p = 0.0001$ .

Las pacientes del grupo estudiado tuvieron un promedio de edad de 47 años, de las cuales el 65.1% de ellas tuvo 50 años de edad o menos. Cuatro pacientes fueron diagnosticadas en etapa 0 y el promedio de edad para ellas fue de 45 años. Un informe reciente de la casuística de la misma Institución,<sup>23</sup> refirió una media de edad para el cáncer cervicouterino invasor de 50 años, para el cáncer microinvasor de 45 años y para el carcinoma *in situ* de 40.5 años, lo que sugiere que las pacientes con adenocarcinoma invasor que acuden al Servicio tienen una edad menor a la referida para los carcinomas epidermoides.

La bibliografía menciona una media de edad para las pacientes con adenocarcinoma invasor de 50 años,<sup>12-14</sup> y de 34 a 37 años para los carcinomas *in situ*,<sup>24,25</sup> destacando que el incremento en la incidencia de esta variedad histológica en los últimos años, se presenta en pacientes jóvenes.<sup>1,2,12</sup>

En cuanto a la frecuencia de los subtipos histológicos, la variedad endocervical es la más común seguida por la de los carcinomas adenoescamosos, cuya frecuencia oscila entre 8% a 25%, y la de los de células claras en 5%.<sup>6,12-14</sup> En nuestra revisión, la frecuencia de la variedad endocervical fue seguida por la de los carcinomas más endometrioides con un 7.7%, la de los adenocarcinomas papilares con 5.3% y los adenoescamosos con 3.8%.

En esta serie, 55.8% de las pacientes tratadas se clasificó en estadio I, cifra mayor a la informada para los carcinomas epidermoides de la misma etapa clínica tratados en el propio departamento de los autores, cuyo porcentaje correspondió al 40.2%.<sup>23</sup> Otros autores,<sup>12-14</sup> también han referido un predominio de lesiones invasoras tempranas para los adenocarcinomas cervicales.

Los criterios utilizados para el tratamiento de las pacientes de este análisis fueron similares a los referidos en

**Tabla 5.**

Tipos histológicos no endocervicales. Evolución sin evidencia de actividad tumoral\*

Variedad Histológica	Ib		II		III		No clasificado		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Endometroide	6/7	85.7	1/1	100	-		-	-	7/8	87.5
Papilar	4/4	100	2/2	100	-		-	-	6/6	100
Adenoescamoso	2/2	100	1/2	50.0	0/1				3/5	60.0
Villoglandular	2/2	100	-	-	-		-	-	2/2	100
Células claras	-	-	1/1	100	-		-	-	1/1	100
Mucinoso	-	-	-		-		0/1	-	0/1	-
Total	14/15	93.3	5/6	83.3	0/1	-	0/1	-	19/23	82.6

\*Media de seguimiento: 30 meses

**Tabla 6.**

Relación entre etapa clínica y evolución, con base en la edad.\*

Estadio clínico	Igual o menores de 50 años		51 años y mayores	
	No.	%	No.	%
0	3/3	100	1/1	100
Ia	1/1	100	-	-
Ib1	40/44	90.9	11/12	91.6
Ib2	11/11	100	0/1	-
IIa	1/1	100	1/3	33.3
IIb	7/11	63.3	10/17	58.8
IIIa	0/1	-	1/1	100
IIIb	0/4	-	0/1	-
IVa	0/1	-	-	-
No Clasificados	2/2	100	1/3	33.3
Total	65/79	82.2	25/39	64.1

\*Media de seguimiento: 30 meses

50 años y menores vs. 51 años y mayores: p = 0.039

la bibliografía consultada.<sup>12,14,15,17</sup> Básicamente se establece que las pacientes con carcinomas invasores tempranos tratados con cirugía, con factores pronósticos adversos, deben recibir adyuvancia con radioterapia, con o sin quimioterapia; y las pacientes con neoplasia a partir del estadio Ib2, serán tratadas con radioterapia y quimioterapia concomitantes

La indicación para realizar histerectomías clase II de Piver y Rutledge con linfadenectomía pélvica para el tratamiento quirúrgico de los estadios Ib1 con lesiones de

2 cm. o menores,<sup>20</sup> se vio influenciada por informes de la literatura que señalan una baja frecuencia de metástasis ganglionares en pacientes con estas características,<sup>21,22</sup> y apoyados en la experiencia de nuestra Institución, que mostró para estas enfermas tratadas con histerectomía radical clásica, una frecuencia de ganglios metastásicos menor de 10%.<sup>26</sup> Esta conducta quedó incluida en las recomendaciones del Segundo Consenso de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia auspiciado por la Sociedad Mexicana de Oncología y publicado en 2006,<sup>27</sup> así como el del empleo de radioterapia más quimioterapia concomitantes como terapéutica de elección para etapas avanzadas, en la Norma Oficial Mexicana para la prevención del tratamiento y control del cáncer cervicouterino publicada en 2007.<sup>28</sup>

Los factores que influyen en el pronóstico de las pacientes con adenocarcinomas del cérvix, concuerdan básicamente con lo publicado acerca de los carcinomas epidermoides de esta localización. Influyen el estadio clínico, el volumen tumoral tratado y para las pacientes sometidas a cirugía, la presencia de metástasis ganglionares, la invasión profunda del estroma y la invasión linfovascular.<sup>12-14</sup> Autores como Herzog JT y colaboradores, destacan que los tipos virales oncogénicos 18, asociados a adenocarcinomas, se acompañan de un peor pronóstico por favorecer este tipo de comportamiento.<sup>1</sup>

El pronóstico de las diferentes variedades histológicas no es muy claro, ya que algunos informes destacan que los adenocarcinomas endocervicales tienen un pronóstico más favorable que los carcinomas adenoescamosos y los carcinomas de células claras,<sup>13-15</sup> en tanto que otras series, señalan que no existen diferencias estadísticamente significativas al comparar la evolución de sus diferentes tipos histológicos.<sup>6,12</sup>

En la presente revisión, los carcinomas endocervicales tuvieron un pronóstico menos favorable que el resto de los tipos histológicos, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Para estos últimos, se apreció una evolución menos favorable en los carcinomas adenoescamosos de los que únicamente hubo cinco pacientes y tres de ellas tuvieron un seguimiento sin evidencia de actividad tumoral.

El grado de diferenciación celular tiene importancia pronóstica adversa para los tumores poco diferenciados (grado III).<sup>12,14,15</sup> En la presente revisión evolucionaron sin evidencia de actividad tumoral el 88.8% de los bien diferenciados *vs.* 54% de los poco diferenciados ( $p = 0.0001$ ).

Algunos autores destacan que la edad en la que se realiza el diagnóstico, puede influir en la evolución de las pacientes. Se menciona un mejor pronóstico para las pacientes de 35 años y menores al comparar los resultados obtenidos con los observados para pacientes de 65 o más años;<sup>14</sup> aunque estos pudiesen estar influenciados por el tratamiento seleccionado para las pacientes mayores. Es conocido que la edad avanzada constituye un factor limitante para la utilización de cirugías radicales, por lo que estas pacientes reciben electivamente radioterapia limitándose asimismo, el empleo de quimioterapia en lesiones avanzadas con fármacos como el platino, citotóxico de elección en la terapéutica concomitante de radioterapia más quimioterapia.

Otras publicaciones mencionan que las pacientes de 45 años o menos, tienen un mejor pronóstico;<sup>15</sup> otras destacan mejores resultados para pacientes con edad igual o menor a 50 años.<sup>12</sup> En nuestra revisión, 82.2% de las pacientes de 50 años o menos, evolucionó sin evidencia de enfermedad *vs.* 64.1% de las pacientes con edad superior a los 50 años ( $p = 0.039$ ). El Programa *Surveillance, Epidemiology and End Results* de los Estados Unidos, publicó en 2005 una sobrevida a cinco años de 88% para la mujer blanca de ese país con edad igual o menor a los 50 años, *vs.* 59.5% para las pacientes de mayor edad.<sup>19</sup>

Por otra parte, se ha hecho referencia a que un incremento en los valores del marcador tumoral Ca-125 tiene una influencia pronóstica adversa. En la serie de Bender PD,<sup>29</sup> los niveles altos de este antígeno se acompañaron de lesiones más avanzadas, de un mayor porcentaje de metástasis ganglionares y de una mayor proporción de tumores poco diferenciados. La sobrevida global para estas pacientes fue menor que las del grupo control.<sup>6,29</sup> Al respecto, no se cuenta con experiencia en la Institución de los autores.

Las cifras de seguimiento sin evidencia de actividad tumoral informadas para las diversas etapas clínicas del

presente estudio, concuerdan con las de la bibliografía consultada,<sup>6,12-15</sup> aún cuando lamentablemente nuestros seguimientos no son a cinco años, ya que la Institución maneja población sin seguridad social, procedente del interior del país, que regresa a sus lugares de origen una vez que termina su tratamiento.

En esta serie, 77.1% de las pacientes tuvo una media de seguimiento de 30 meses sin evidencia de actividad tumoral, cifra que incluye 92.7% de los estadios I, el 59.3% de los II, el 14.2% de los III y el 0% de los IV. En la serie de Baalbergen A. y colaboradores, con 305 enfermas, la sobrevida global a cinco años fue de 60% e incluyó el 79% para las etapas I, el 37% para las II y menos del 9% para las III y IV.<sup>14</sup> Para Ruey-Jien Ch. y colaboradores, con 301 enfermas, la sobrevida global a cinco años fue de 66.5% incluyendo 75.9% para el estadio I, 62.9% para el II y 25.1% para los III y IV.<sup>13</sup>

En nuestro estudio, sesenta y tres de 68 pacientes diagnosticadas en estadio Ib1 (92.6%), tuvieron un seguimiento a 30 meses sin evidencia de actividad tumoral sin que influyera significativamente en el pronóstico, el tipo de tratamiento administrado y los subtipos histológicos. Debe destacarse que 11 pacientes con factores pronósticos adversos recibieron adyuvancia de radioterapia como consolidación y únicamente dos de ellas (18.1%) desarrollaron recurrencias tumorales. El 15% de las pacientes intervenidas quirúrgicamente mostró la presencia de metástasis ganglionares.

En la serie de Baalbergen,<sup>14</sup> 17% de las enfermas a quienes se les realizó cirugía radical, cursaron con metástasis ganglionares y únicamente 34% de ellas evolucionó cinco años sin evidencia de enfermedad *vs.* 91% del grupo sin metástasis ganglionares. La cifra de metástasis ganglionares en el informe de Charki,<sup>12</sup> en pacientes con estadios I y II, fue de 22% y únicamente 8% de estas pacientes evolucionó sin evidencia de cáncer *vs.* 77% de las que no tuvieron ganglios metastásicos. En nuestra revisión, las seis pacientes con ganglios metastásicos, recibieron adyuvancia y sólo una de ellas (16.6%) falleció por recurrencia tumoral.

Once de 12 pacientes diagnosticadas en estadio Ib2 (91.6%), tuvieron seguimiento sin evidencia de enfermedad. Se incluyeron 5/5 tratadas con radioterapia y 6/7 con radioterapia más quimioterapia.

En la serie de Schorge,<sup>15</sup> conformada por 175 pacientes en estadios Ib y IIa, 114 se clasificaron en el estadio Ib1, las cuales fueron tratadas quirúrgicamente con histerectomía clase II o III más radioterapia complementaria, en presencia de factores pronósticos adversos y 43 en estadio Ib2 o IIa con cirugías radicales o radioterapia; el seguimiento a 5 años sin evidencia de enfermedad fue

de 87% para el estadio Ib1 y de 61% para los Ib2 y IIa, sin encontrar en las etapas Ib2 y IIa diferencias pronósticas significativas en función de la terapéutica utilizada. Para las pacientes intervenidas quirúrgicamente, influyeron negativamente en el pronóstico la variedad de cáncer adenoescamoso, las metástasis ganglionares, la invasión profunda del estroma y la invasión linfovascular.

En el presente análisis, 49 pacientes con enfermedad en estadios Ib2-III, recibieron tratamiento con ciclo pélvico de radioterapia, o tratamiento combinado de radioterapia más quimioterapia, obteniéndose una evolución sin evidencia de enfermedad en 60.7% de las pacientes del primer grupo y en 61.9% de las del segundo grupo, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la evolución. Sólo una de ocho pacientes clasificadas en estadios III-IVa (12.5%) evolucionó sin evidencia clínica de cáncer, cifra que recuerda el 9% publicado para estas etapas clínicas en la serie de Baalbergen.<sup>14</sup>

De las 118 pacientes incluidas en el análisis (23.7%), cursaron con persistencia o recurrencia tumoral y únicamente tres (10.7%), lograron el control del padecimiento. Las causas fueron una paciente con recurrencia tumoral local posterior a la cirugía manejada con radioterapia, Dos de ellas con lesiones inicialmente avanzadas, tratadas mediante exenteraciones o evisceraciones pélvicas. De acuerdo a la bibliografía consultada, una vez diagnosticado el desarrollo de recurrencias tumorales, las posibilidades de control de la enfermedad no alcanzan 30%.<sup>12,14</sup>

## ▷ CONCLUSIONES

En el Hospital General de México, no se observó incremento en la incidencia del adenocarcinoma cervical. Los resultados obtenidos con cirugía y con radioterapia en el manejo de las etapas Ib1 son similares.

En las etapas avanzadas, a partir del estadio Ib2, se obtuvieron resultados similares empleando ciclo pélvico de radioterapia o la combinación de radioterapia más quimioterapia en forma simultánea.

En nuestra serie, 12.5% de las pacientes en estadios III y IVa, logró controlarse sin evidencia de actividad tumoral en un periodo de 30 meses, mediante terapéutica convencional. Asimismo, en este estudio influyeron factores pronósticos adversos con significancia estadística: las etapas locoregionalmente avanzadas, las lesiones poco diferenciadas y la edad mayor a los 50 años de las pacientes.

## REFERENCIAS

- Herzog J Th, Monk JB. Reducing the burden of glandular carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet and Gynecol* 2007;197:566-571.
- Sasieni P, Adams J. Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England. *The Lancet* 2001;357(9267):1490-1493.
- Berrington de GA., Sweetland S, Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinoma of the cervix: a Meta-analysis. *Br J of Cancer* 2004;90:1787-1791.
- Hildesheim A, Berrington GA. Etiology and Prevention of Cervical adenocarcinoma. *J Nat Cancer Institute* 2006;98:292-293.
- Harriet O.S, Tiffany FM, Qualls RC, et al. The Rising Incidence of Adenocarcinoma of The Uterine Cervix in the United States. A 24 year Population Based Study. *Gynecol Oncol* 2000;78:97-105.
- Hacker FN. Cáncer cervical. Adenocarcinoma. En: Berek SJ y Hacker FN. *Ginecología Oncológica práctica*. Ed. McGraw Hill Interamericana Mex. 2006 p.373-377.
- Dirección General de Estadística. Secretaría de Salud (DGE-SSA). Registro Histopatológico de Neoplasias México. 2001 y 2003. P. 11-14.
- Cáncer cervicouterino. Salud México SS. 2004 p. 34-35.
- Información sobre Tumores malignos. INEGI. Estadísticas Vitales. Base de Datos. 2006 p.1-2.
- Piver MS. Cáncer de cérvix en: Diagnóstico y Tratamiento en Oncología Ginecológica, 2ª ed. Edit Marban, Madrid España. 2000 p.111-140.
- Cluggage WG.. Endocervical glandular lesions: Controversial aspects and ancillary techniques. *J of Clin Pathol* 2003;56:164-173.
- Chargi R, Damak T, Khomsi F, et al. Prognostic factors and clinicopathologic characteristics of invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J. Obstet and Gynecol* 2006;194:43-48.
- Ruey-Jien Ch, Daw-Yuan Ch, Men-Luh Y, et al. Prognostic Factors of Primay Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. *Gynecol Oncol* 1998;69:157-164.
- Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WCJ, et al. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2004;92:262-267.
- Schorge OJ, Lee RK, Lee JS, et al. Early Cervical adenocarcinoma Selection Criteria for radical surgery. *Obstet and Gynecol* 1999;95: 386-390.
- Torres LA, Solorza LG, Pimentel YF. Cáncer cervicouterino. Adenocarcinoma cervical. En Torres LA. *Cáncer Ginecológico. Diagnóstico y tratamiento*. Ed. Mc Graw Hill Interamericana Mex. 2004. P. 164-165.
- Shibata K, Kajiyama H, Yamamoto E, et al. Effectiveness of preoperative concurrent chemoradiation therapy for locally advanced adenocarcinoma of cervix. *EJSO* 2009;35:768-772.
- Fregnani JH, Soares AF, Novik RP, et al. Comparison of biological behavior between early-stage adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Eur J of Obstet and Gynecol and Rep Biol* 2008;136:215-223.
- Sherman ME, Wang SS, Carreon J, et al: Mortality Trends for Cervical Squamous and Adenocarcinoma in the United States: Relation to Incidence and Survival. *Cancer* 2005;103:1258-1264.
- Piver MS, Rutledge FW, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974;44: 265-272.
- Magrina FJ, Goodrich MA, Lidner KT, et al. Modified Radical Hysterectomy in the Treatment of Early Squamous Cervical Cancer. *Gynecol Oncol* 1999;72:182-186.
- Kynney WK, Hodge DO, Egorshin EV, et al. Identification of the low-risk subset of patient with stage IB invasive squamous cancer of the cervix possibly suited to less radical surgical treatment. *Gynecol Oncol* 1995;57:3-6.
- Torres LA, Gómez GG, Piñón CA, et al. Cáncer cervicouterino en el Hospital General de México OD. Frecuencia de sus etapas clínicas. *HOSPITAL* 2007;6:28-32
- Salani R, Puri I, Bristow ER. Adenocarcinoma in situ of the Uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:182-185.
- Young LJ, Jazaeri AA, Lachance AJ, et al. Cervical adenocarcinoma in situ: The predictive value of conization margin status. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:195-198.
- Torres LA, Matías SM, Hernández AD, et al. Histerectomía radical por cáncer cervicouterino. Experiencia con 217 pacientes. *Ginecol Obstet Mex* 1991; 9:8-14.
- Torres LA, Escudero RP, Madrigal CA, et al. Tratamiento del cáncer de cérvix IA y IB. Segundo Consenso de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia. *GAMO* 2006;5:130.
- Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, para la Prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control del cáncer Cervico-uterino. Secretaría de Salud. 2007. 10-14.
- Bender PD, Sorosky JJ, Buller ER, et al. Serum CA 126 is an independent prognostic factor in cervical adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:113-117.

# Tratamiento del dolor en el paciente con cáncer

## *The treatment of pain in cancer patients*

Rosario-Cruz Mauricio,<sup>1</sup> Medina-Villaseñor Efraín A,<sup>2</sup> Artiachi-de León Gabriel,<sup>3</sup> Quezada-Adame Ismael,<sup>2</sup> Neyra-Ortíz Elvia.<sup>4</sup>

### ▷ RESUMEN

**Objetivos:** Revisar los avances en el tratamiento del dolor en el paciente con cáncer. Presentar recomendaciones clínicas para el médico que atiende pacientes con dolor por alguna neoplasia maligna.

**Método:** Revisión bibliográfica: se consultaron las bases de datos *Medline, PubMed, Cochrane, Medigraphic*, con la palabra clave *cancer pain*, se incluyeron artículos originales y guías de manejo en oncología.

**Resultados:** Muchos pacientes con cáncer pueden alcanzar una disminución satisfactoria del dolor a través de un manejo integral que incluya tratamiento primario anti-tumoral, terapia analgésica sistémica y otras técnicas no invasivas como tratamiento psicológico o de rehabilitación.

**Palabras clave:** tratamiento del dolor en cáncer, México.

### ▷ ABSTRACT

**Objective:** To review the advances in the treatment of cancer pain. To present Clinical recommendations for the management of cancer patients.

**Methods:** Bibliographic review. It was searched databases *Medline, PubMed, Cochrane, Medigraphic* under the keyword "cancer pain". Original articles and clinical practice guidelines in oncology were included in the review.

**Results:** Most cancer patients can attain satisfactory relief of pain through an approach that incorporates primary anti-tumor treatments, systemic analgesic therapy and other non-invasive techniques such as psychological or rehabilitative interventions.

**Key words:** cancer pain treatment, Mexico.

### ▷ INTRODUCCIÓN

El dolor en el paciente oncológico representa una de las mayores amenazas en la evolución de esta patología, ya que es el síntoma más temido e incapacitante; afecta el bienestar biopsicosocial. De los pacientes

con patología oncológica, 30% a 40% son sujetos a algún tratamiento y presentan dolor.<sup>1</sup> En etapas terminales, se incrementa hasta 74% a 80%.<sup>2</sup> El paciente con cáncer puede experimentar la combinación de dos o más tipos de dolor, con lo que aumenta la complejidad para su tratamiento.

1Anestesiología Oncológica. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Jefe del Servicio de Anestesiología del Centro Oncológico Betania®.

2Cirugía Oncológica. Hospital Ángeles Metropolitano, México, D. F.

3Anestesiología Médica. Clínica y Terapia del Dolor. Servicio de Oncología, Hospital General de México. O.D.

4Urgencias Médicas. Centro Oncológico Betania®.

*Correspondencia:* Dr. Efraín A. Medina Villaseñor. Hospital Ángeles Metropolitano. Tlacotalpan No. 59 Torre Diamante, Consultorio 735. Col. Roma Sur, 06760 México, D.F. Teléfonos: 5265 1800. Extensión: 4735. Directo: 5858 4039.

*Correo electrónico:* efra73@hotmail.com. www.oncologiabetania.com

Cerca de 80% de los pacientes con enfermedad metastásica, sufren de dolor causado por la infiltración tumoral directa. El dolor es un indicador importante de la progresión de la enfermedad. Aproximadamente 20% de los casos puede ser atribuido a la cirugía, radioterapia o quimioterapia.<sup>2</sup>

El médico de primer contacto, así como los especialistas, en muchos casos se enfrenta al reto terapéutico para el control del dolor en un enfermo con cáncer. Esta comunicación presenta las recomendaciones clínicas para el manejo del dolor en pacientes oncológicos. Se debe enfatizar que es un resumen de todas las opciones de tratamiento que existen para el control del dolor. En situaciones complejas, deberán ser evaluados por subespecialistas en algología y en la clínica del dolor, para recibir un tratamiento altamente especializado y multidisciplinario que incluya no sólo al grupo oncológico.

## ▷ MÉTODOS

Se realizó una revisión de la bibliografía médica sobre artículos en inglés en las bases de datos *Medline*, *PubMed*, *Cochrane*, *Medigraphic*, con la palabra clave *cancer pain*; se incluyeron los artículos originales y las guías de manejo en oncología que tuvieran un alto nivel de evidencia durante el periodo de 1997 a 2009. Se incluyen las recomendaciones actuales para manejo del dolor en el paciente con cáncer, según la clasificación del dolor de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el paciente oncológico.

## ▷ CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

El dolor es *una sensación desagradable, sensorial y emocional, a la vez, que se asocia a un daño tisular real o potencial o simplemente descrito como tal.*<sup>3</sup> El dolor siempre es subjetivo y tiene varias clasificaciones.<sup>4,5</sup>

*Según su origen:* El dolor asociado al tumor, en forma directa como una obstrucción intestinal causante de distensión; obstrucción de conductos de órganos sólidos; crecimiento en órganos sólidos. Por metástasis a otros órganos como hueso, hígado e incluso sistema nerviosos central y/o periférico; incluyendo dolor por necrosis o ulceración de la mucosa de vasos sanguíneos.

El dolor asociado al tratamiento quirúrgico (mastectomía, disecciones radicales de cuello, entre otros), postquimioterapia (polineuritis, neuropatía periférica), postradiación (neuritis, osteoradionecrosis, plexopatías, enteritis/mucositis).

El dolor no relacionado a ninguno, como el dolor psicógeno, no tiene una base fisiopatológica real y no existe ninguna evidencia de lesión o daño tisular.

*Evolución:* Agudo o crónico, como el que evoluciona por más de tres a seis meses y que puede afectar de forma perjudicial al comportamiento del paciente.

*Fisiopatología:* Depende del daño a estructuras somáticas y/o viscerales o al sistema nervioso:

- Nociceptivo:
  - Somático: producido por lesión de piel, pleura, peritoneo, músculo, periostio o hueso. Es bien localizado y descrito como punzante u opresivo y continuo.
  - Visceral: es mal localizado, sordo, irradiado y muy difícil de describir.
  - Neuropático: causado por lesión, compresión o daño a estructuras del sistema nervioso central o periférico. Se describe como urente, quemante, transfectivo, lancinante, eléctrico como una sensación de picadura, entumecimiento u hormigueo y en algunos casos acompañado de alteración de la sensibilidad (disestesia, parestesia, alodinia, hiperestesia, hiperalgesia).

*Intensidad:* Leve, Moderado, Severo, Insoportable.

## ▷ MODULACIÓN DE LA NOCICEPCIÓN

La nocicepción es la integración de una serie de cambios bioquímicos y neurales que ocurren en respuesta a estímulos dañinos, internos y/o externos.

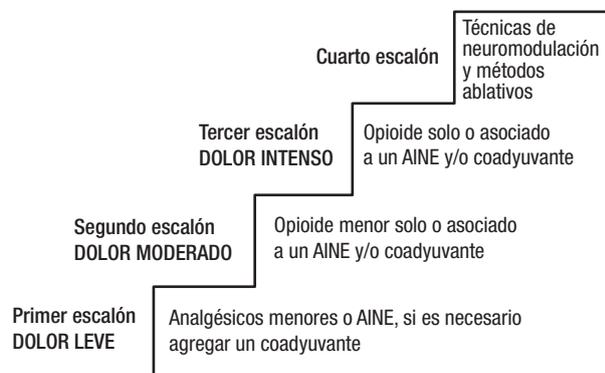
El estímulo generado por daño tisular (térmico, mecánico o químico), activa a las terminales nerviosas libres o nociceptores. A este nivel se desencadena una cascada de múltiples mediadores de la respuesta inflamatoria como son derivados del ácido araquidónico, prostaglandinas, histamina, serotonina, iones de potasio e hidrógeno, sustancia P.

Las neuronas de primer orden (aférentes periféricas), tienen su cuerpo celular en el ganglio de la raíz dorsal y emite proyecciones axonales dentro del asta dorsal y otras áreas de la médula espinal, a través de la activación de fibras nerviosas. Estas fibras son de dos tipos: fibras C, amielínicas de transmisión lenta (dolor sordo, difuso, abundantes en vísceras) y fibras A- mielinizadas de transmisión rápida (dolor agudo, punzante, bien localizado, presente en piel, músculo y articulaciones).<sup>6-8</sup>

La transmisión medular de los mensajes nociceptivos se halla bajo el efecto de equilibrio entre influencias excitadoras e inhibitorias. Al romperse este equilibrio se presenta el dolor. La modulación en el asta dorsal de la médula espinal resulta de la acción de sustancias neurotransmisoras o por reflejos raquídeos. Los aminoácidos excitatorios que se utilizan son el L-glutamato y aspartato.

**Figura 1.**

Escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud.



Además de varios neuropéptidos como el péptido intestinal vasoactivo (VIP), colecistocinina (CCK), péptido liberador de gastrina, angiotensina II, el péptido ligado al gen de la calcitonina (CGRP) y la sustancia P. Las sustancias inhibitorias involucradas en la regulación de los impulsos aferentes a este nivel incluyen las encefalinas, endorfinas beta, somatostatina y noradrenalina. El cuerpo celular de la neurona de segundo orden, ubicado en el asta dorsal, emite proyecciones axonales que cruzan el hemisferio contralateral de la médula espinal hasta hacer sinapsis con el tálamo y llegar a la neurona de tercer orden hasta la corteza sensorial.

## ▷ EVALUACIÓN DEL DOLOR

El correcto tratamiento del dolor comienza con una evaluación integral del mismo y sobre las consecuencias que tiene en el estado funcional del paciente.

Se debe comenzar por una historia clínica completa, una semiología minuciosa del dolor: fecha de inicio, modo de inicio, sitio, tipo, intensidad,<sup>9</sup> duración, frecuencia, irradiación, progresión fenómenos que lo precipitan, fenómenos que lo aumentan, fenómenos que lo disminuyen, impacto en actividades cotidianas, medicación empleada, dosis y vía de administración, tiempo y frecuencia del tratamiento, resultados y reacciones secundarias.

Las evaluaciones conductuales valoran las impresiones subjetivas y constituyen el grupo de mayor objetividad en la cuantificación de la intensidad del dolor, como la aplicación de escalas verbales, numéricas y analógico-visuales.<sup>5,10</sup>

El tratamiento del dolor oncológico debe ser continuo, evaluado en cada visita. Abarcar los aspectos físicos, psicológicos y sociales; el dolor debe ser abordado de

**Tabla 1.**

Analgésicos no opioides.

	Dosis (mg)	Intervalo (horas)	Vía	Dosis máxima diaria (mg)
<b>Salicilatos</b>				
Ácido acetilsalicílico (AAS)	500-1000	4-6	Oral	6.000
<b>Ácidos propiónicos</b>				
Ibuprofeno*	400-600	4-6	oral, rectal	2.400
Naproxeno*	250-500	8-12	oral, rectal	1.500
Ketoprofeno*	25-75	4-6	Oral, IM+	300
<b>Ácidos Acéticos</b>				
Ketorolaco*	10-30 30-60	6-8	Oral, SL# IM,IV&	1er día 150 120
<b>Oxicams</b>				
Piroxicam*	20	24	Oral	
<b>Ácidos fenilacéticos</b>				
Diclofenaco sódico*	50 100 75	8-12 12-24 12-24	oral rectal IM,IV	200
<b>Pirazolonas</b>				
Metamizol	500-1000 1000-2000	6-8	oral, rectal IM,IV	8.000
<b>Aminofenoles</b>				
Paracetamol	500-1000	4-6	Oral, rectal	2000

\*AINE  
+Intramuscular  
#Sublingual  
&Intravenoso

manera inmediata así como de un tratamiento de la causa subyacente y valorar las diferentes alternativas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas.

Las recomendaciones para el tratamiento del dolor oncológico se basan en la escalera analgésica de la OMS<sup>2</sup> (**Figura 1**).

Con base en la Escala Verbal Análoga, el dolor se cataloga como: leve de uno a tres, moderado cuatro a seis, e intenso cuando es mayor de siete.<sup>12</sup>

Los fármacos útiles en el tratamiento del dolor se clasifican en tres grupos: analgésicos no opioides, analgésicos opioides y adyuvantes.

**Analgésicos no opioides:** Incluyen paracetamol, ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (**Tabla 1**). Constituyen un grupo amplio de medicamentos, químicamente heterogéneos. Poseen techo terapéutico, es decir, una dosis máxima diaria por encima de la cual no se consigue un mayor efecto analgésico. No existe una evidencia clara que demuestre eficacia superior de un AINE, respecto a otro.<sup>11</sup>

**Tabla 2.**

Dosis equianalgésicas de opioides mg/24 h.

Morfina oral	30-60	90	120-150	200
Morfina SC	10-20	30	40	80
Fentanilo SC	0.025	0.050	0.075	0.1
Tramadol oral	150-300	450	600	
Tramadol SC	100-200	300	400	
Buprenorfina SL	0.4-0.8	1.2	1.6	3.2

Están indicados en dolor de intensidad leve o moderada, con afección ósea, músculo-tendinosa y en la compresión mecánica de pleura o peritoneo.

Pueden potenciar la acción analgésica de los opioides (menores o mayores)<sup>13</sup> y tienen efectos secundarios:

- Gastrointestinales: dispepsia, pirosis, úlcera gastroduodenal, hemorragia. Estos efectos varían en intensidad según el AINE. Los inhibidores selectivos de la COX-2 no tienen estos efectos durante periodos de tiempo cortos.
- Renales: insuficiencia renal, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar.
- Pulmonares: broncoespasmo.
- Hematológicos: interfieren en la agregación plaquetaria (excepto los inhibidores selectivos de la COX-2).

- Reacciones de hipersensibilidad: shock anafiláctico, urticaria. Pueden existir reacciones alérgicas cruzadas entre AINE.

## ▷ ANALGÉSICOS OPIOIDES DÉBILES

### TRAMADOL

Dosis inicial: 50 mg cada seis a ocho horas, con una dosis máxima de 400 mg diarios. Su administración puede ser por vía oral, rectal, subcutánea, intramuscular o intravenosa. Su potencia analgésica es: 10 mg de tramadol oral, equivalen aproximadamente a 2 mg de morfina oral. Precauciones: Es prudente evitarlo en pacientes predispuestos a sufrir ataques epilépticos, ya que disminuye el umbral convulsivo (por ejemplo, pacientes con tumores o metástasis cerebrales).<sup>14</sup> En pacientes con insuficiencia renal, puede acumularse y aumentar sus efectos secundarios.

*Analgésicos opioides:* Administrados en dosis equianalgésicas, es decir, aquella que controla el dolor con mínimos efectos secundarios (**Tabla 2**). Son igual de efectivos, sin embargo los efectos secundarios pueden variar; un opioide puede tener un índice terapéutico mayor que otro en un paciente en particular o en un tipo concreto de dolor (**Tabla 3**).<sup>15</sup> El cambio de opioide se planteará si los efectos secundarios son intolerables o no se obtiene un alivio adecuado.<sup>16</sup> Si existe insuficiencia renal, los opioides deben ser utilizados con precaución.

**Tabla 3.**

Analgésicos opioides.

Fármaco	Presentación farmacéutica	Dosis	Intervalo	Comentario
Morfina	Comprimidos de 10-20 y 30 mg (acción prolongada) Solución unidosos de 2.6 y 20 mg/mL Ampolleta al 1% en 1 mL (10 mg), al 2% en 1 mL (20 mg) y al 2% en 2 mL (40 mg).	Inicial sin opioide previo 5-10 mg VO y 2.5-5 mg SC	4 h y 12 h si es de acción retardada	No tiene dosis techo. Incremento de dosis de 30% a 50% de la dosis total diaria c/24h hasta el alivio del dolor. Agudización, se incrementa un 10% de la dosis total diaria c/h hasta el alivio del dolor.
Codeína	Comprimidos	15-60 mg	4-6 h	Mayor potencia por VO debido a su poco metabolismo de primer paso.
Fentanilo	Parches 12-25 µg/h Comprimidos 200 µg Ampolleta 500 µg/10 mL	12-25 µg/h 200 µg/h	48-72 h 15 min.*	Inicio de 12-14 h posteriores a la colocación del parche por lo que se administran de 5-10 mg de morfina rápida.
Hidromorfona		1-4 mg IM, VO	2-4 h	Corta acción por lo que se limita su utilidad.
Oximorfona		1-1.5 mg IM	2-3 h	
Hidrocodona		5-7.5 mg VO	3-8 h	Similar a la codeína
Oxicodona	Comprimidos 5 mg	5 mg VO	3-6 h	Su incremento de dosis es similar a la morfina.
Metadona		2.5-10 mg VO, IM	4-8 h	
Meperidina		50-100 mg	2-4 h	
Buprenorfina	Ampolleta	0.3-0.6 µg	6-8 h	Puede precipitar supresión
Nalbufina	Ampolleta 10 mg en 1 mL	10-20 mg IV,IM,SC	3-6 h	Puede precipitar supresión

\*No debe utilizarse más de dos comprimidos para un episodio y no más de 4 al día.

**Tabla 4.**

Opioides para dolor moderado (Segundo escalón de analgesia OMS).

Sustancia	Presentación	Efectividad relativa comparada con morfina oral	Duración de los efectos (horas)	Dosis máxima diaria (mg)	Dosis inicial sin tratamiento previo (mg)
Tramadol	Gotas 100 mg/mL	0.1-0.2	2-4	400	50-100
	Capsulas 25, 50 mg Cápsulas de liberación prolongada 100, 150, 200 mg	0.1-0.2	12	400	50-100
Dihidrocodeína	Tabletas de liberación prolongada 60, 90, 120 mg	0.17	12	240	60-120

Existe una amplia variabilidad interindividual, de los efectos secundarios de los opioides:<sup>17-20</sup>

- Estreñimiento. Debe establecerse adecuada profilaxis con laxantes de acción osmótica (polietilenglicol, lactilol, lactulosa) o estimulantes (bisacodilo).
- Náuseas y vómitos. Si son postprandiales están indicados los antieméticos procinéticos (domperidona, metoclopramida). Si ocurren con el movimiento, cinarizina. En ausencia de estas asociaciones pueden ser útiles el haloperidol, los corticoides o los antagonistas de la serotonina (ondansetrón).
- Sedación y alteración de las funciones cognitivas: Descartar posibles alteraciones metabólicas o patología del sistema nervioso central. Las alteraciones cognitivas son tratadas con neurolépticos.
- Depresión respiratoria: Es mínimo aunque puede tratarse con naloxona; se disuelve una ampolla de 0.4 mg en 10 mL de solución fisiológica y se administran 0.5 mL por vía intravenosa o subcutánea, cada dos minutos y hasta el restablecimiento de una respiración satisfactoria.
- Prurito. Se trata con antihistamínicos.
- Mioclonias. Pueden revertir con clonazepán (0.5 - 2 mg cada ocho horas) e hidratación adecuada. Sudoración, puede responder a corticoides o anticolinérgicos.
- Retención urinaria. Llega a requerirse la aplicación de sonda vesical.

*Tratamiento no farmacológico:* Existen diferentes tratamientos no farmacológicos que pueden ser útiles en los pacientes con cáncer.<sup>15</sup>

Radioterapia. Es especialmente útil en el dolor por metástasis óseas,<sup>21</sup> de tejidos blandos, en la compresión del sistema nervioso y en metástasis cerebrales. La radioterapia es importante en el manejo del dolor radicular.

- *Ablación con radiofrecuencia:* Consiste en la aplicación de energía térmica en lesiones tumorales en las que el tratamiento con radioterapia o cirugía no puede ser aplicado o no ha sido efectivo. Existe gran experiencia en tumores primarios y metastásicos de hígado. También es utilizada en metástasis óseas y de tejidos blandos.
- *Técnicas neuroablativas:* Existen una serie de procedimientos que se basan en la interrupción de las vías de transmisión del dolor. Están indicadas en pacientes seleccionados que tienen el dolor bien localizado y no ha respondido a otros tratamientos.
- *Cirugía paliativa:* Es un tratamiento a tener en cuenta en las siguientes situaciones: Fracturas patológicas, plexopatías metastásicas, resección del tumor y tejidos circundantes. Obstrucción intestinal, Descompresión epidural de la médula espinal.
- *Terapia con modalidades físicas:* frío, calor, estimulación eléctrica y acupuntura.
- *Terapia psicológica:* El dolor es una experiencia multidimensional (física, psicológica, afectiva y conductual). La depresión y las alteraciones psicológicas son frecuentes en los pacientes con cáncer y dolor. Es indispensable el uso de psicoterapia y de terapia cognitiva-conductual.

#### ▷ TRATAMIENTO DEL DOLOR LEVE (PRIMER ESCALÓN ANALGESIA OMS)

El dolor moderado se trata con analgésicos no opioides, como paracetamol, o un antiinflamatorio no esteroideo (AINE).<sup>2</sup> Cuando se utilizan los AINE por un tiempo prolongado se recomienda emplear medicamentos para proteger la mucosa gástrica. Se debe tener precaución al usar medicamentos nefrotóxicos y en pacientes con riesgo de cáncer (**Tabla 1**).<sup>22-25</sup>

**Tabla 5.**  
Comparación de opioides para dolor moderado a severo (Tercer escalón de analgesia OMS).

Sustancia	Efectividad relativa comparada con morfina oral	Dosis máxima diaria	Dosis inicial sin tratamiento previo
Sulfato de morfina oral	1	No límite máximo	20-40 mg
Morfina parenteral	3	No límite máximo	5-10 mg
Oxicodona oral	1.5-2	No límite máximo	20 mg
Hidromorfona oral	7.5	No límite máximo	8 mg
Fentanilo transdérmico	+4	No límite máximo	12 µ/h
Buprenorfina oral	75	4 mg	0.4 mg
Buprenorfina intravenosa	100	3 mg	0.3-0.6 mg
Buprenorfina transdérmica	+4	140µ/h	17.5-35 µg/h
Metadona oral	4-8-12	No límite máximo	10 mg
Nicomorfina oral	1	20 mg	5 mg
Nicomorfina intravenosa	3	20 mg	5 mg

### ▷ TRATAMIENTO DEL DOLOR MODERADO (SEGUNDO ESCALÓN DE ANALGESIA OMS)

Para los pacientes con dolor moderado, se recomiendan tratamientos combinados que contienen paracetamol, ácido acetilsalicílico o un AINE, asociado con un opioide como la codeína, dehidrocodeína, tramadol o propoxifeno (**Tablas 3 y 4**). También puede asociarse un AINE con un opioide potente, como la oxicodona o morfina. Recientemente han aparecido nuevos productos que mejoran el apego al tratamiento farmacológico, con productos de liberación controlada, como el caso de la codeína; dehidrocodeína, tramadol, morfina y oxicodona en dosis apropiadas para dolor moderado. Asimismo existen formulas de dosis bajas en parches transdérmico de fentanilo y buprenorfina.<sup>2,26-28</sup>

### ▷ TRATAMIENTO DEL DOLOR SEVERO (TERCER ESCALÓN DE ANALGESIA OMS)

La morfina se usa comúnmente en el dolor severo; se prefiere la administración oral; si se emplea la vía parenteral, la dosis es un tercio a la administrada por vía oral. Los medicamentos alternativos a la morfina oral son: oxicodona o hidromorfona, tanto de liberación inmediata como de liberación prolongada.

En pacientes cuya dosis de morfina se mantiene estable, se recomienda utilizar parches transdérmicos de fentanilo o buprenorfina. Los parches son el tratamiento de elección para los pacientes con incapacidad para utilizar la vía oral, con pobre tolerancia a la morfina o con poco apego al tratamiento.

Los opioides potentes pueden ser combinados con analgésicos no opioides (1er escalón). Aquellos pacientes con dolor severo que requieran alivio del dolor de forma urgente, deben tratarse con opioides parenterales, administrados por vía subcutánea o intravenosa (**Tabla 5**). Las inyecciones intramusculares son dolorosas y no tienen ventaja farmacocinética.<sup>29-31</sup>

Muchos pacientes desarrollan efectos adversos, como constipación, náusea, vómito, retención urinaria, prurito y toxicidad del sistema nervioso central (por ejemplo, somnolencia, deterioro cognitivo, confusión, alucinaciones, movimientos mioclónicos e hiperalgesia inducida por opioides). En algunos casos, una reducción en la dosis puede mejorar los efectos adversos y se debe asociar con un AINE, o emplearse algún tratamiento alternativo, como bloqueo nervioso o radioterapia.

La naloxona es un antagonista de la acción de los opioides para usarse por vía intravenosa; revierte los síntomas de la sobredosis accidental por opioides.<sup>2, 28,30,31</sup>

### ▷ TRATAMIENTO EN RESISTENCIA AL DOLOR Y DOLOR NEUROPÁTICO

En algunos pacientes, en quienes el dolor no puede ser controlado de forma adecuada, se pueden beneficiar con la anestesia invasiva y tratamientos neuroquirúrgicos. Existe poca evidencia para el uso de dosis subanestésicas de ketamina en dolor intratable.

El dolor neuropático, causado por infiltración del tumor, síntomas paraneoplásicos o polineuropatía, frecuentemente es difícil controlar con el uso exclusivo de opioides. Se recomienda combinar un AINE y un

**Tabla 6.**

Co-analgésicos para dolor neuropático.

Sustancia	Presentación	Actividad	Sedación	Rango de dosis diaria (mg)
Amitriptilina	Tabletas 25, 50 mg	Antidepresivo	+++	50-200
Clomipramina	Tabletas 10, 75 mg	Antidepresivo	+	50-200
Nortriptilina	Tabletas 10-25 mg	Antidepresivo	+	50-225
Fluoxetina	Tabletas 20 mg	Antidepresivo	+	20-80
Haloperidol	Gotas, Tabletas, Sol. Inyectable	Neuroléptico	+	3-20
Clorpromazina	Gotas, tabletas, supositorios Sol. inyectable	Neuroléptico	++	25-200
Carbamacepina	Tabletas 200-400 mg	Antiepiléptico	+	400-1600
Gabapentina	Tabletas 200, 300, 400, 800 mg	Antiepiléptico	+	900-3600
Pregabalina	Tabletas 25, 50, 75, 100, 200, 300 mg	Antiepiléptico	+	150-600

opioides con antidepresivos o anticonvulsivantes (**Tabla 6**).

El uso de esteroides debe ser considerado para casos de compresión nerviosa; existe suficiente evidencia para el uso de bifosfonatos para dolor óseo refractario en pacientes con cáncer.<sup>2,24-29</sup>

#### ▷ DOLOR REFRACTARIO

El dolor se considera refractario cuando presenta las siguientes características:

- Incapacidad para proporcionar alivio
- Está asociado con morbilidad aguda o crónica excesiva e intolerable
- Hay poca probabilidad de alivio dentro de un marco de tiempo tolerable

Esta situación converge frecuentemente ante el estado terminal del caso; el dolor puede ser refractario. En estos casos, la sedación puede ser la única opción posible para proporcionar alivio. Los medicamentos usados comúnmente ante este reto incluyen: opioides, neurolépticos, benzodiacepinas, barbitúricos y propofol.<sup>2,31</sup>

#### ▷ CONCLUSIONES

Muchos pacientes con cáncer pueden alcanzar una disminución satisfactoria del dolor a través de manejo integral, que incluya tratamiento primario anti-tumoral, terapia analgésica sistémica y otras técnicas no invasivas, como tratamiento psicológico o de rehabilitación.

Las situaciones complejas, deberán ser evaluadas por especialistas en algología en clínicas estructuradas para el diagnóstico y tratamiento del dolor, para recibir un

manejo altamente especializado y multidisciplinario que incluya no sólo al grupo oncológico.

#### REFERENCIAS

1. Bonica JJ. Cancer Pain. The management of pain; 2<sup>nd</sup> edition, Philadelphia: Lea and Phebing; 1990; p:400-460.
2. Jost L, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations. *Ann Oncol* 2009;20 (suppl 4):70-73.
3. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Prepared by the task force on taxonomy of the international association for the study of pain. Seattle: IASP Press;1994.
4. Aliaga L, Baños J, Barrutell C, et al. Tratamiento del dolor, teoría y práctica. Barcelona: Permanyer; 2002.
5. National Comprehensive Cancer Network. (NCCN). Practice Guidelines in Oncology. V.1.2009
6. Colvin L, Forbes K, Fallon M. Difficult pain. *BMJ* 2006;332:1081-1083.
7. Willer JC, Le Bars D. Fisiología del dolor. *Enciclopedia Médico-Quirúrgica* 36-020-A-10 pp:1-20.
8. Barash P, Cullen B, Stoelting R. Anestesia Clínica. 3a edición, Madrid, Interamericana;1997; p. 1537-1551.
9. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, et al. Pain measurement tools clinical research in palliative care: recommendations of expert working group of the European Association of Palliative Care. *J Pain and Symptom Management* 2002;23:239-255.
10. Melzack R. The McGill pain questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain* 1975;1:277-299.
11. McNicol E, Strassels SA, Goudas L, et al. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;25;(1):CD005180.
12. International Association for the Study of Pain. Subcommittee on Taxonomy. Classification of chronic pain: descriptors of chronic pain syndromes and definition of pain terms. *Pain* 1986;3:S1-S225.
13. Stockler M, Vardy J, Pillai A, Warr D. Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *J Clin Oncol* 2004;22:3389.
14. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004847.
15. Gómez-Sancho, M. Control de Síntomas en el Enfermo de Cáncer Terminal. Ed. ASTA Médica. 1992.
16. Andersen G, Christrup L, Sjogren P. Relationships among morphine metabolism, pain and side effects during long-term treatment: An update. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:74.

17. McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001793. Review.
18. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R et al. The Steering Committee of the EAPC Research Network. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2002;23: 239-255.
19. Mercadente S, Radbruch L, Caraceni, et al. Episodic (breakthrough) pain. Consensus Conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002;94:832-839.
20. Fallon M, Hanks G, Cherny N. Principles of control of cancer pain. *BMJ* 2006;332:1022-1024.
21. Cherny NI. How to deal with difficult pain problems. *Ann Oncol* 2005;16 (Suppl 2):ii79-87.
22. Wool MS, Mor V. A multidimensional model for understanding cancer pain. *Cancer Invest* 2005;23:727-734.
23. Quigley C. The role of opioids in cancer pain. *BMJ* 2005;331:825-829.
24. Cherny NI. The pharmacologic management of cancer pain. *Oncology* 2004;18:1499-1524.
25. Luger NM, Mach DB, Sevcik MA, et al. Bone cancer pain; from model to mechanism to therapy. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(suppl5):S32-S46.
26. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine. An evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001;19:2542-2554.
27. Hanks GW, De Conno F, Ripamonti C, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: clinical recommendations. Expert Working group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. *Br J Cancer* 2001;84:587-593.
28. Portenoy RK, Conn M. Cancer pain syndromes. En: Bruera E, Portenoy RK (editors): *Cancer Pain: assessment and management*. Cambridge: Cambridge University Press; 2003; p:89-110.
29. Mercadente S, Ferrera P, Villari P. Is there a ceiling effect of transdermal buprenorphine? Preliminary data in cancer patients. *Support Care Cancer* 2007;15:441-444.
30. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006;104:570-857.
31. Cherny NI. Sedation for the care of patients with advanced cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:492-500.

# Factores que impactan en el pronóstico de los pacientes con carcinoma epidermoide de la cavidad oral

*Factors that impact on the prognosis of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity*

Gallegos-Hernández José Francisco

## ▷ RESUMEN

**Introducción:** El carcinoma epidermoide de la cavidad oral (CECO), ocupa el sexto lugar de todas las neoplasias. Su frecuencia ha aumentado sobretodo en mujeres menores de 40 años, no fumadoras ni bebedoras. La supervivencia depende de factores que inciden en la evolución y determinan el tratamiento; los factores pronóstico (FP).

**Objetivo:** Evaluar, con base en evidencia, cuales son actualmente los FP en CECO.

**Métodos:** Revisión de la bibliografía publicada en Medline sobre la evidencia existente que fundamente cuales son los FP en CECO.

**Resultados:** Los FP que afectan negativamente la evolución se dividen en dos grupos, los que dependen del propio paciente (FPP) y los del tumor (FPT). No existe un sólo FP determinante, la conjunción de varios de ellos permite identificar el riesgo.

Los FPP son: Edad (en menores de 40 años el pronóstico es pobre), estado socio-económico y el ingreso *per-cápita*, el sitio de origen del tumor, la cantidad de tabaco y alcohol consumido, así como el género (en mujeres jóvenes, no fumadoras ni bebedoras, el pronóstico es mejor).

## ▷ ABSTRACT

**Introduction:** Squamous cell carcinoma of cavity (SCOC) took sixth place among all neoplasms; its incidence has increased especially in women younger than 40-years non-smokers or drinkers. Survival depends on prognostic factors (PF), variables affecting evolution of the patient and determinants of the best treatment.

**Objective:** Evaluate, based on evidence, which are currently PF in SCOC.

**Methods:** Review of the literature published in Medline that supports which are the most important prognostic factors in SCOC.

**Results:** The PF which adversely affect the development can be divided into two groups, depending on the same patient (PPF) and tumor (TPF). There are not a single critical PF, is the combination of several of them the best way to identify the risk.

The PPF are age (minors of 40 years, the prognosis is poor), socio-economic status and Per-capita income, the origin of the tumor, the amount of alcohol/tobacco consumed and gender (in non-smokers/drinkers young women, the prognosis is better).

The TPF are: Stage, tumor thickness, onco-type (histological subtype), surgical margins and ultra-structural and molecular features (mutation of the p53 oncogen, expression of epidermal growth factor receptor and infection by human papilloma vi-

Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello. Hospital de Oncología del CMN SXXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México

*Correspondencia:* Dr. José Francisco Gallegos Hernández. Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello. Hospital de Oncología, CMN SXXI. IMSS. Avenida Cuauhtémoc 330. Col. Doctores. CP 08725. México, D. F. Teléfonos: 5246 9723 y 5246 9759. Correo electrónico: gal61@prodigy.net.mx, govame@gmail.com, www.govame.com

Los FPT son: Etapa, espesor tumoral oncotipo (variedad histológica), márgenes quirúrgicos, características ultraestructurales y moleculares de la neoplasia (mutación del oncogén p53, expresión del receptor de crecimiento epidérmico y la infección del virus del papiloma humano). Todos ellos impactan directamente en el control loco-regional y en la supervivencia de los pacientes con cáncer de la cavidad oral.

**Conclusiones:** Los FP predicen la evolución y permiten decidir la secuencia terapéutica ideal individualizada; actualmente no sólo la etapa determina el tratamiento a seguir en CECO.

**Palabras clave:** factores pronóstico, cáncer oral, cáncer de lengua, cabeza y cuello, México.

rus). They directly impact on loco-regional control and survival of patients with oral cavity cancer.

**Conclusion:** The PF predict the evolution and let to decide the ideal and individualized therapeutic sequence, currently is not only the stage that determines the treatment to follow in SCOC.

**Key words:** prognostic factors, oral cancer, tongue cancer, head and neck, Mexico.

## ▷ INTRODUCCIÓN

*Definición:* El pronóstico de los pacientes con carcinoma epidermoide de la cavidad oral (CECO) depende del control oncológico loco-regional; los factores que impactan en éste control reciben el nombre de factores pronóstico (FP); éstos se dividen en:

1. FP relacionados con el paciente
2. FP relacionados con el tumor

Los FP permiten decidir tanto el tratamiento primario como la terapia adyuvante y el pronóstico de los pacientes con CECO, neoplasia que ocupa el sexto lugar mundial en frecuencia, seguido por el carcinoma orofaríngeo.<sup>1</sup> La mortalidad por la neoplasia continúa siendo alta, hecho que no ha cambiado en la última década, debido principalmente a que la etapa en que se diagnostica es avanzada. Es por ello que la Organización Mundial de la Salud (OMS), recomienda identificar a los sujetos de riesgo,<sup>2</sup> con el objeto de someterlos a un escrutinio que permita la identificación de etapas iniciales o de lesiones pre-neoplásicas. Hasta la fecha, el examen oral convencional es el mejor método de pesquisa y cuando éste identifica lesiones de sospecha, se recomienda la quimioluminiscencia y tinción con azul de toluidina o la evaluación con luz fluorescente;<sup>3</sup> el CECO es un problema de salud mundial, lo que ameritó que la OMS emitiera el decreto *The Crete Declaration on Oral Cancer Prevention 2005. A commitment to action*,<sup>4</sup> que compromete a las naciones a luchar contra la neoplasia y sus factores de riesgo.

Aunque es más frecuente en hombres mayores de 40 años que consumen tabaco y alcohol, en la última década se ha incrementado en mujeres que no lo hacen.<sup>5</sup> La causa es hasta el momento desconocida, si bien se le ha asociado a la presencia del virus del papiloma humano y a factores inmunológicos locales de la cavidad oral y genéticos.

Podemos identificar tres grupos de riesgo para presentar CECO:

- A. Riesgo elevado: Pacientes de 18 a 39 años sin un estilo de vida en el que incluyan los factores predisponentes conocidos (alcohol/tabaco).
- B. Alto riesgo: pacientes de 40 años o más, sin factores de riesgo o entre 18 y 39 años, con estilo de vida de alto riesgo.
- C. Riesgo muy alto: Pacientes de 40 años o más, con estilo de vida de alto riesgo, o pacientes con historia de cáncer de la cavidad oral.<sup>5</sup>
- D. El objetivo del presente trabajo es mostrar, con base en la evidencia, cuales son los FP que actualmente son considerados de importancia en pacientes con CECO.

**Factores pronósticos relacionados al paciente:** Los más importantes son: La edad, estado socio-económico, localización del tumor, género y hábito alcoholo-tabáquico.<sup>6</sup>

*Edad.* Históricamente se ha reconocido a este factor, mismo que impacta en el pronóstico. En general, los pacientes menores de 40 años no tienen tumores asociados

a consumo de alcohol o tabaco; los factores de riesgo en éste grupo de pacientes está en estudio; probablemente tengan relación con la infección del VPH. El valor de la edad como FP, es discutible. Anteriormente se había considerado que los pacientes menores de 40 años tenían pronóstico desfavorable, sin embargo, recientemente y con base en un análisis de SEER de 19681 pacientes, Goldenberg y colaboradores han informado que la supervivencia es mejor en menores de 45 años de edad, con resultado estadísticamente significativo.<sup>7</sup> La asociación de diversos factores clínicos, incluida una edad mayor a 70 años, ha mostrado ser de mal pronóstico en pacientes con CECO, muy probablemente por el tiempo de intoxicación por el alcohol y tabaco.<sup>6,8</sup>

Recientemente se ha identificado al VPH, tipos 16 Y 18, como FP en jóvenes,<sup>4,5,9</sup> al parecer la presencia del virus en estos pacientes implica un mejor control local.<sup>9</sup>

En menores de 40 años, podría existir inestabilidad genómica que aumente el riesgo de CECO, independientemente de la exposición a otros factores de riesgo, sin embargo no se ha demostrado que tenga valor pronóstico etapa por etapa.<sup>5</sup>

*Estado socio-económico.* Al analizar la prevalencia del CECO de acuerdo al estado socio-económico de los diversos países, con base en el nivel de desarrollo y el ingreso per cápita; Warnakulasuriya y colaboradores demostraron que en países con nivel socio-económico bajo, la frecuencia de cáncer de la cavidad oral es mayor y la posibilidad de tener acceso a terapéutica temprana y adecuada es menor, lo que repercute en el control loco-regional y supervivencia.<sup>8</sup> El CECO no sólo es más frecuente en países subdesarrollados y en vías de desarrollo, sino que la mortalidad es mayor debido a identificación de etapas tardías, recursos terapéuticos limitados y menor acceso al sistema de salud. El nivel socio-económico bajo se asocia a pobre higiene bucal, mayor consumo alcohol-tabaco, multicentricidad neoplásica en mucosa oral, mayor tasa de recurrencia y menor supervivencia.<sup>9,10</sup>

*Localización del tumor.* Esta característica impacta en la supervivencia en forma directamente proporcional a su capacidad para enviar metástasis ganglionares y ésta capacidad, a su vez, se relaciona en forma inversamente proporcional a la distancia del tumor a la lengua; entre más alejado está el tumor de la lengua, la posibilidad de metástasis ganglionares es menor; los tumores del piso de la boca tienen mayor posibilidad de metástasis en los ganglios linfáticos que los de la encía y éstos más que los de la mucosa yugal y así sucesivamente.

Los tumores originados en labios tanto en la porción del bermellón como dérmica, tienen un comportamiento oncológico más parecido a las neoplasias de células

escamosas de la piel, por lo que labio se considera un *subsitio* diferente a la cavidad oral; sin embargo, cuando los carcinomas epidermoides originados en labio tienen infiltración mucosa extensa hacia el sulcus inferior, infiltración ósea mandibular o en todo el espesor del labio incluyendo por un lado piel y por el otro mucosa oral, el pronóstico es similar a los originados en la boca.

En general el pronóstico de los pacientes con cáncer de lengua, es peor que el de los pacientes con carcinomas originados en la mucosa de la cavidad oral fenómeno principalmente relacionado con la mayor frecuencia de metástasis ganglionares cervicales, mayor infiltración en el espesor muscular y mayor facilidad de extensión por los haces musculares linguales<sup>11</sup> y por consecuencia, mayor diseminación e infiltración de los tejidos blandos del área de cabeza y cuello; sin embargo en enfermedad loco-regionalmente avanzada (N2-3) la localización del tumor poco importa; el FP más importante es la etapa *per se*.<sup>12,13</sup> Los originados en la mucosa del paladar tienen la menor tasa de metástasis ganglionares y el mejor pronóstico en la cavidad bucal.

*Tabaquismo.* Tiene un papel importante en la etiología y el pronóstico de los pacientes con CECO. El tabaquismo intenso, una o más cajetillas al día, se asocia a un peor pronóstico cuando se compara con pacientes que habían dejado de fumar años antes del diagnóstico o dejan de hacerlo a partir del mismo. El hecho de continuar fumando posterior al tratamiento de un cáncer de la cavidad oral, incrementa la tasa de recaídas y disminuye la supervivencia.<sup>14,15</sup>

*Alcoholismo.* El hecho de continuar consumiendo etanol después del diagnóstico y tratamiento del CECO, impacta nocivamente en el pronóstico de los pacientes con cáncer de la cavidad bucal, aunque su importancia es menos clara que la que existe en pacientes que continúan fumando; es importante conminar a los pacientes en seguimiento a evitar el consumo de alcohol, principalmente cerveza y destilados claros, durante la fase de seguimiento posterior al tratamiento, con el objeto de disminuir la tasa de recaídas locales.<sup>14,16</sup>

*Género.* Recientemente esta variable ha cobrado importancia como factor pronóstico en CECO; la prevalencia de ésta neoplasia se ha incrementado en mujeres, sobre todo en las que no fuman ni consumen alcohol, esto probablemente relacionado con la presencia del VPH. Parece ser que en este grupo, el pronóstico es mejor cuando se le compara con pacientes fumadores-bebedores masculinos; aún no queda claro si es por el género en sí o por la presencia del VPH. En mujeres fumadoras y consumidoras de alcohol, el pronóstico es similar a su contraparte varones.<sup>17</sup>

## ▷ FACTORES PRONÓSTICO ASOCIADOS AL TUMOR

*Estado ganglionar (N)*. Es probablemente el factor más importante en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en general, y en particular, en la cavidad oral. La supervivencia a cinco años en pacientes con carcinoma epidermoide de lengua sin ganglios metastásicos, es de 90% vs. 50% cuando hay uno o más ganglios con metástasis.<sup>18</sup> En pacientes con ganglios metastásicos (GM) el número, el nivel cervical en donde se encuentran y la ruptura capsular son también factores que impactan el pronóstico.

Cuando los GM se localizan fuera del área de primer relevo, el pronóstico es peor. Los sitios de primer relevo par la cavidad oral, son los niveles I; IIA, IIB y III, la presencia de GM en niveles IV o V en pacientes con CECO, incrementa la recurrencia regional.<sup>18</sup>

Los pacientes con tres o más GM tienen pronóstico adverso y son considerados de alto riesgo,<sup>18</sup> probablemente estos pacientes tienen necesidad de recibir otro tipo de terapia adyuvante, más agresiva con objeto de incrementar su supervivencia.

La infiltración tumoral a la cápsula ganglionar, su transgresión y la invasión a los tejidos blandos peri-ganglionares, fenómeno conocido como invasión extracapsular, impacta negativamente en el pronóstico. Desde hace más de 20 años se conoce que la invasión extracapsular ganglionar implica una mayor posibilidad de recurrencia regional,<sup>19</sup> la ruptura capsular, aún en un sólo GM, identifica a pacientes con alto riesgo.<sup>20</sup>

La presencia de GM depende del sitio de origen del tumor, de su tamaño y en etapas iniciales de la profundidad de invasión en milímetros; la tasa de metástasis ganglionares ocultas en los pacientes con cáncer de lengua y piso de boca es 35%, cifra que justifica el tratamiento cervical, el no hacerlo impacta como factor pronóstico adverso, incrementándose la recurrencia regional; sólo 20% de ellas son rescatadas.<sup>13, 21-23</sup> El tratamiento del tumor primario y de las posibles metástasis ganglionares al inicio de la terapéutica, son un factor pronóstico fundamental; en CECO, la disección cervical rutinaria supraomohioidea ofrece información pronóstica y de riesgo.

*Tamaño y extensión del tumor (T)*. Dependiendo del tamaño y de las estructuras vecinas que el tumor infiltre, es la magnitud del impacto en el pronóstico de los tumores de la cavidad bucal. El tamaño del tumor primario tiene una relación directamente proporcional con la presencia de ganglios cervicales metastásicos; la posibilidad de tener metástasis ganglionares en tumores T3-4 se incrementa hasta 70%.

La invasión de estructuras adyacentes es un FP adverso que depende de la estructura adyacente invadida (la invasión a la base lingual es peor que a la mandíbula).<sup>24,25</sup>

El pronóstico de los pacientes con tumores originados en la orofaringe y en los que ésta es infiltrada secundariamente por tumores originados en la cavidad oral, es malo comparados con los pacientes con tumores limitados a la cavidad bucal,<sup>26</sup> por ello, durante la evaluación inicial de un paciente, debe precisarse no sólo el tamaño del tumor, sino el sitio en el que se origina y las estructuras vecinas a la cavidad bucal que éste infiltre; no necesariamente requerimos de un *gran tumor* para que el pronóstico sea malo, los tumores originados en el triángulo retromolar o en el tercio posterior de la lengua muy cercanos a la *V lingual*, no necesitan ser muy grandes para infiltrar la orofaringe y automáticamente ensombrecer el pronóstico. Los tumores de 2 cm a 3 cm, pueden disminuir la supervivencia a 50% vs. 70% de los del mismo tamaño en la punta o bordes linguales;<sup>26</sup> el subsitio orofaríngeo también es FP, la base de lengua es peor que la amígdala y el velo palatino.

Los tumores originados en el triángulo retromolar pueden infiltrar incipientemente el pilar amigdalino anterior y por él diseminarse a la región intermaxilar, al ligamento pterigomaxilar y al músculo pterigoideo interno; lo que clínicamente se traduce en trismus y ensombrece el pronóstico por la gran dificultad para obtener márgenes de resección suficientes, cuando el tumor se extiende al lecho amigdalino e infiltra el pilar posterior puede extenderse al espesor del velo palatino por los haces del músculo faringoestafilino y esto no ser aparente hasta el momento de la intervención, puede también infiltrar la apófisis pterigoides y descender a la hipofaringe y el esfínter esofágico superior lo cual compromete seriamente el abordaje quirúrgico; estos puntos son importantes de tomar en cuenta en la evaluación pre-tratamiento para disminuir la posibilidad de cirugía insuficiente que traduce mal pronóstico.<sup>27</sup>

El tamaño tumoral se asocia a márgenes positivos o cercanos; los márgenes quirúrgicos positivos son factor pronóstico adverso, y la radioterapia posterior no necesariamente hace que este mal pronóstico desaparezca; se consideran pacientes con alto riesgo.<sup>20,28-30</sup>

*Espesor tumoral (ET)*. Desde que fue inicialmente reportado por Spiro,<sup>31</sup> el ET ha sido constantemente asociado al pronóstico de los pacientes con CECO: a mayor ET en etapas iniciales (T1-2), peor pronóstico. El ET exacto a partir del cual el pronóstico se ensombrece, ha sido tema de discusión; en el informe original de Spiro, se mencionaba que era a partir de 2 mm cuando la frecuencia de metástasis ganglionares se incrementaba; este valor

varió entre 1.5 mm y 6 mm.<sup>25,32-35</sup> hasta que el meta-análisis de Huang<sup>36</sup> (16 estudios y 1136 pacientes), demostró con nivel de evidencia uno que a partir de 4 mm, la tasa de metástasis ganglionares aumenta; el ET es el FP mas importante en CECO en etapas iniciales sin ganglios palpables, el pronóstico es mejor con ET < 4 mm.

*Variedad histológica (onco-tipo).* Las dos variantes mas frecuentes e importantes del cáncer epidermoide son verrucoso y sarcomatoide;<sup>37</sup> el verrucoso es bien diferenciado, con base de sustentación amplia e infiltra en forma de *bordes empujantes*, se asocia a lesiones precursoras (leucoplasia) y al VPH, tiene evolución más lenta que su contraparte el carcinoma epidermoide *típico*; se considera de mejor pronóstico, aunque su radio-sensibilidad es menor,<sup>37</sup> su capacidad de enviar metástasis ganglionares y sistémicas es prácticamente nula, el tratamiento es esencialmente quirúrgico y la supervivencia a cinco años es de 80%, comparada con 50% en carcinoma epidermoide *típico*.<sup>38</sup> La variedad sarcomatoide es de crecimiento rápido, infiltra en forma difusa los tejidos subyacentes a la mucosa, es altamente linfófilico, tiene mayor facilidad para enviar metástasis a distancia y se asocia a pacientes que son grandes consumidores de tabaco o alcohol; su pronóstico es malo.<sup>37,38</sup> El oncotipo es el FP mas importante para tomar decisiones terapéuticas.<sup>38</sup>

*Márgenes quirúrgicos (MQ).* Los MQ insuficientes se dividen en cercanos y positivos; los positivos pueden ser microscópicos o macroscópicos.<sup>37</sup> Los MQ positivos macroscópicamente, se deben a mala evaluación clínica y mala decisión terapéutica; son un FP adverso y se asocian a mala evolución oncológica y postoperatoria.

En los MQ cercanos, el tumor está a menos de 0.5 cm del borde entintado sin infiltrarlo, tiene prácticamente el mismo valor que el margen microscópicamente positivo y se asocia a incremento en la recurrencia local y menor supervivencia.<sup>21,37</sup>

Los MQ positivos incrementan el riesgo de mortalidad 2.5 veces, cuando se compara con márgenes negativos; la supervivencia es 39% vs. 79% respectivamente; el MQ mínimo debe ser mayor a 3 mm en el análisis histológico final; cada milímetro de margen negativo incrementa el control local; por ello es importante decidir en la evaluación inicial, de acuerdo a las características del tumor (oncotipo, sitio, tamaño, subsitios infiltrados), si es posible ofrecer este margen; de no ser así, el paciente es candidato a otra variedad terapéutica antes de la cirugía para mejorar el pronóstico.<sup>37,38</sup>

Los MQ negativos con displasia severa no son indicación de terapia adyuvante pero si identifican pacientes con riesgo de segundo primario, el advenimiento de la evaluación mucosa postoperatoria con quimioluminiscencia

y fluorescencia podrían en un futuro facilitar la resección mucosa.<sup>39</sup>

*Mutación de p53.* Esta proteína es el producto del oncogén supresor p53; su expresión ha sido asociada con mal pronóstico y se le considera un factor independiente.

El oncogén p53 es supresor de tumor y está implicado en la regulación del ciclo celular y en la apoptosis, ante el stress genotóxico la tasa de proteína p53 se incrementa conduciendo al ciclo celular a detenerse en la fase G1, lo que permite la reparación celular o la apoptosis. La presencia de un oncogén p53 funcional es necesario para la apoptosis inducida por la asociación de quimioterapia-radiación, la mutación de éste oncogén es un factor de quimio-radio-resistencia.<sup>40</sup> Ha sido demostrado que los pacientes que expresan esta proteína tienen mayor posibilidad de metástasis ganglionares y su sensibilidad a la quimio-radiación es menor<sup>41</sup> además de que la tasa de recurrencia loco-regional es mayor comparada con la de los pacientes sin mutación de p53.<sup>42</sup> Actualmente se trata de identificar a p53 como un predictor de respuesta a la terapia adyuvante que permita seleccionar el tratamiento de acuerdo a su expresión.

*Receptor de crecimiento epidérmico (RCE).* El RCE o EGFR es una proteína trans-membrana que se sobre-expresa en 80% a 100% de los pacientes con carcinomas epidermoides originados en mucosas del área de cabeza y cuello; la familia RCE tiene cuatro receptores identificados hasta la actualidad: HER-1(erb-B1), HER-2(erb-B2/neu), HER3(erb-B3) y HER-4(erb-B4); cuando RCE se activa, estimula la proliferación celular, actúa en la diferenciación celular, inhibe la apoptosis, aumenta la movilidad celular, estimula la angiogénesis; en síntesis favorece un *fenotipo metastásico*.<sup>42</sup> Ha sido demostrada la asociación entre la sobre-expresión de REC y la disminución de la supervivencia y la resistencia a la radioterapia, actualmente la sobre-expresión de REC es considerada un factor pronóstico adverso con valor independiente. La inhibición del receptor RCE por un anticuerpo monoclonal anti-RCE (cetuximab), mejora la respuesta a la radiación; el control local y la supervivencia son dos veces mejores en pacientes tratados con asociación Cetuximab-Radioterapia comparados con los tratados sólo con radiaciones ionizantes.<sup>42</sup>

*Virus del papiloma Humano (VPH).* El interés del VPH como factor etiológico en cáncer de cavidad oral y orofaringe, data de 1983 cuando se asoció por primera vez la presencia de VPH al carcinoma epidermoide de la orofaringe,<sup>43</sup> aproximadamente 60% de los pacientes con carcinoma epidermoide originado en mucosas de cabeza y cuello, presentan infección por VPH principalmente 16 y 18 (alto riesgo).<sup>44</sup>

La infección por VPH ha sido asociada a mejor pronóstico, mayor control y supervivencia más larga, comparada con los pacientes sin la presencia del virus; ha sido demostrado también que la mutación de p53 inducida por el VPH es diferente a la causada por los factores etiológicos comunes; este hallazgo asociado al hecho de que probablemente el *campo de cancerización* no se presente en éstos pacientes, debido a la falta de consumo crónico de alcohol o tabaco, son probablemente las causas por las cuales la radio-sensibilidad de los tumores asociados a VPH, es mayor y el pronóstico de los pacientes mejor. Se estima que la mortalidad de los pacientes con cáncer de orofaringe VPH-negativos, disminuye en 50%, comparada con los VPH-positivos; actualmente la determinación de VPH debe considerarse como de rutina en la evaluación inicial y en un futuro inmediato, probablemente tenga implicaciones para la decisión terapéutica.

#### ▷ OTROS FP MOLECULARES

Ciclina D1: es una proteína que controla la progresión a la fase G1, su sobre-expresión se asocia a mayor recurrencia loco-regional; presente 35% de pacientes.

Bcl-2: Proteína anti-apoptótica; su sobre-expresión se asocia mayor radio-respuesta.

STAT 1 y STAT 2. Proteínas asociadas a la regulación del crecimiento celular y angiogénesis; dependen de REC y su sobre-expresión implica pronóstico adverso.

*Angiogénesis.* La expresión aumentada del VEGF (factor de crecimiento vascular-epidérmico) aumenta la neo-angiogénesis tumoral e implica mal pronóstico.

*Valor de la TEP-TAC (PET-CT).* La tomografía con 18-F-Fluorodesoxiglucosa se utiliza como evaluación de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, ya sea en forma inicial o durante su seguimiento oncológico y se ha informado que un SUV > 7 pre-tratamiento implica alta radio-resistencia (mal pronóstico) y que la disminución significativa del SUV al inicio del manejo podría predecir un mayor control loco-regional; sin embargo esta información debe aún ser validada con un mayor número de pacientes.<sup>45</sup>

*Clasificación RPA.* Antes de iniciar el tratamiento de un paciente con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, debemos conocer el riesgo de recaída y de metástasis a distancia para diseñar la mejor estrategia terapéutica, la clasificación RPA (análisis divisorio con método recursivo; por sus siglas en Inglés) diseñada por Langendink<sup>46</sup> es probablemente la forma más práctica de hacerlo; tiene tres grupos de riesgo:

Grupo 1 (riesgo intermedio): Márgenes quirúrgicos negativos y ganglios sin ruptura capsular ganglionar.

Grupo 2 (alto riesgo): Tumores T1, T2 o T4 con márgenes cercanos (< 5 mm) o invadidos por neoplasia o con una metástasis ganglionar con ruptura capsular.

Grupo 3 (muy alto riesgo): T3 con márgenes quirúrgicos cercanos o positivos o con múltiples metástasis ganglionares con ruptura capsular o cualquier T con conglomerados ganglionares metastásicos mayores a 6 cm (N3).

#### ▷ CONCLUSIONES

El carcinoma epidermoide es la neoplasia más frecuente de la cavidad oral. El sitio anatómico que con mayor frecuencia presenta éste tumor, es la lengua seguida del piso de la boca y la encía; el riesgo para padecer cáncer bucal es mayor en individuos que consumen alcohol y tabaco, en los que tienen placa dento-bacteriana, periodontitis y en aquellos con infección de VPH con variedades de alto riesgo (16 y 18), éste último agente etiológico ha surgido en la última década como el factor más importante en personas menores de 40 años que no fuman ni beben alcohol; en la actualidad la determinación del VPH por hibridación *in situ* es considerada estándar en la evaluación anatomopatológica de los pacientes con cáncer de la boca.

La posibilidad de control oncológico depende de los factores pronóstico y éstos, a su vez, determinan el tratamiento ideal en cada individuo; en la actualidad no basta con la estadificación oncológica, debemos conocer éstos factores para ofrecer la mejor alternativa terapéutica.

Los factores pronósticos dependen del individuo y del tumor; los que mayor impacto en la supervivencia y control oncológico tienen son: el estado ganglionar (N), infiltración tumoral alrededor de los ganglios metastásicos (ruptura capsular ganglionar), tamaño, localización y extensión del tumor primario (T), sitio de origen del tumor, profundidad en milímetros de la invasión tumoral (en etapas iniciales), estado de márgenes quirúrgicos, onco-tipo y estado de infección del virus del papiloma humano.

Cada paciente con diagnóstico de carcinoma epidermoide de la cavidad oral debe de ser evaluado individualmente de acuerdo a sus factores pronóstico con el objeto de ofrecer las mejores alternativas terapéuticas y la secuencia ideal del mismo.

#### REFERENCIAS

1. Petersen PE. Strengthening the prevention of oral cancer: the WHO perspective. *Community Dent Oral Epidemiol* 2005;33:397-399.
2. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:541-550.

3. Fedele S. Diagnostic AIDS in the screening of oral cancer. *Head and Neck* 2009;30:5.
4. WHO, Hellenic Cancer Society, International congress on Oral Cancer, Hellenic Association for the treatment of maxillofacial cancer. The Crete Declaration on Oral 5. Cancer Prevention 2005. A commitment to action. WHO. 2005.
5. Rezende CP, Ramos MB, Daguila CH, et al. Oral health changes in patients with oral and oropharyngeal cancer. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008;74:596-600.
6. Gillison M. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck* 2007;29:779-792.
7. Goldenberg D, Brooksby C, Hollenbeak C. Age as a determinant of outcomes for patients with oral cancer. *Oral Oncol* 2009;45:e57-61.
8. Arduino PG, Carrozo M, Chiecchio A, et al. Clinical and histopathological independent prognostic factors in oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 334 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:1570-1579.
9. Warnakulasuriya, S. Significant oral cancer risk associated with low socioeconomic status. *Evid Based Dent* 2009;10:4-5.
10. Hashibe M, Jacobs BJ, Thomas G, et al. Socioeconomic status, lifestyle factors and oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 2003;39:664-671.
11. Kantola S, Parikka M, Jokinen K, et al. Prognostic factors in tongue cancer – relative importance of demographic, clinical and histopathological factors. *Br J Canc* 2000; 83:614-619.
12. Shaw RJ, McGlashan G, Woolgar JA, et al. Prognostic importance of site in squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009;47:356-359.
13. Bustos Colmenares BE, Gallegos Hernández JF, Hernández Hernández DM. ¿Es necesaria la disección radical de cuello en pacientes con cáncer invasor de lengua sin ganglios palpables? *Cir Gen* 2004;26(3):173-176.
14. Bundgaard T, Bentzen SM, Wildt J. The prognosis effect of tobacco and alcohol consumption in intra-oral squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30B:323-328.
15. Pande P, Soni K, Agarwal S, et al. Prognostic factors in betel and tobacco related oral cancer. *Oral Oncol* 2002;38:491-499.
16. Gallegos-Hernández JF. El cáncer de cabeza y cuello. Factores de riesgo y prevención. *Cir Cir* 2006;74:287-293.
17. Girod A, Mosseri V, Jouffroy T, et al. Women and squamous cell carcinomas of the oral cavity an oropharynx: is there something new? *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1914-1920.
18. Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, et al. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg* 1994;168:494-498.
19. Johnson JT, Myers EN, Bedetti CD, et al. Thearle PB. Cervical lymph node metastases. Incidence and implications of extra-capsular carcinoma. *Arch Otolaryngol* 1985;111:534-537.
20. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-1944.
21. Boyle JO, Strong EW. Oral cavity cancer. En: Shah JP. Editor. *Cancer of the head and neck*. BC Decker 2001. 1a. Ed. Hamilton. 100-116.
22. Montoro JR, Hiez HA, Souza L, et al. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008;74:861-866.
23. Sun GW, Tang EY, Yang XD, Hu QG. Salvage treatment for recurrent oral squamous cell carcinoma. *J Craniofac Surg* 2009;20:1093-1096.
24. Patel RS, Clark JR, Dirven R, et al. Prognostic factors in the surgical treatment of patients with oral carcinoma. *ANZ J Surg* 2009;79:19-22.
25. Urist MM, O'Brien CJ, Soong SJ, et al. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: analysis of prognostic factors. *Am J Surg* 1987;154:411-414.
26. Gallegos-Hernández JF, Cortés-Arroyo H, Labastida-Almendaro S, et al. Facteurs de pronostic s'agissant du cancer de l'oropharynx. En: Beauvillain de Montruil CH. Editor. EDK, Paris, Francia. 2002. 43-49.
27. Gallegos-Hernández JF. Cáncer de orofaringe. En: Rodríguez CAS. Editor. *Manual Moderno, México*. 2003. 49-66.
28. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-1952.
29. Rewari AN, Haffey BG, Wilson LD, et al. Postoperative concurrent chemoradiotherapy with mitomycin in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from three prospective randomized trials. *Head and Neck* 2007;29:38-46.
30. Bernier J, Cooper JS. Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence? *Oncologist* 2005;10:215-224.
31. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, et al. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* 1986;152:345-350.
32. Mohit-Tabatabai MA, Sobel HJ, Rush BF, et al. Relation of thickness of floor of the mouth stage I and II cancers to regional metastasis. *Am J Surg* 1986;152: 351-353.
33. Oliveira LR, Ribeiro-Silva A, Costa JP, et al. Prognostic factors and survival analysis in a sample of oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;106:685-695.
34. O'Brien CJ, Lauer CS, Fredricks S, et al. Tumor thickness influences prognosis of T1 and T2 oral cavity cancer-but what thickness? *Head and Neck* 2003;25:937-945.
35. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral Cavity in young people a comprehensive literature review. *Oral Oncol* 2001;37:401-418.
36. Huang SH, Hwang D, Lockwood G, et al. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer* 2009;115:1489-1497.
37. Batsakis JG pathology of tumors of the oral cavity. En: Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg R. Editores. *Comprehensive Management of head and neck tumors*. Volume 1. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1999. p.632-672.
38. Ferlito A, Takes RP, Rinaldo A, et al. Which is the single most important factor in deciding the management and determining the prognosis of head and neck cancer? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:325-326.
39. Nason RW, Binhamed A, Pathak KA, et al. What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? *Oral Surg Oral med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;197:625-629.
40. Cojocariu OM, Huguet F, Lefebvre M, et al. Facteurs pronostiques et prédictifs des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Bull Cancer* 2009;96:369-378.
41. Tatemoto Y, Osaki T, Yoneda K, et al. Expression of p53 and p21 proteins in oral squamous cell carcinoma: correlation with lymph node metastasis and response to chemo-radiotherapy. *Pathol Res Pract* 1998;194:821-830.
42. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head-and-neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-578.
43. Syrjänen K, Vayrynen M, Castren O, et al. Morphological and immunohistochemical evidence of human papilloma virus (HPV) involvement in the dysplastic lesions of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 1983;21:261-269.
44. Flores-de la Torre C, Hernández-Hernández DM, Gallegos-Hernández JF. Is human papilloma virus (HPV), present in patients with epidermoid head and neck carcinoma a prognostic factor? *Cir Cir* 2010;78(3). (In Press).
45. Kitagawa Y, Sano K, Nishizawa S, et al. FDG-PET for prediction of tumor aggressiveness and response to intra-arterial chemotherapy and radiotherapy in head-and-neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30 (1):63-71.
46. Langendijk JA, Slotman BJ, van der Waal I, et al. Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous-cell head-and-neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Cancer* 2005;104:1408-1417.

# El papel de la quimiorresistencia en los tumores sólidos

## *The roll of chemoresistance in solid tumors*

Horacio Astudillo-de la Vega,<sup>1</sup> Ruiz-García Erika,<sup>2</sup> Martínez-Cedillo Jorge,<sup>2</sup> Ochoa-Carrillo Francisco Javier.<sup>3</sup>

### ▷ RESUMEN

La resistencia que puede generar cualquier organismo patógeno a determinados fármacos o compuestos químicos que usualmente son letales para su especie, se le conoce como quimiorresistencia. La mayor parte de los pacientes con tumores que responden inicialmente a la quimioterapia, presentan recaídas en su evolución, insensibles al tratamiento por la adquisición de la llamada resistencia adquirida a múltiples fármacos antineoplásicos (MDR: *multidrug resistance*). La investigación sobre genética bacteriana, sobre los mecanismos de resistencia bacteriana y las técnicas con DNA recombinante, han desempeñado un papel importante en el conocimiento de los mecanismos de resistencia implicados en las células tumorales. La capacidad de mutación genética de las células que desarrollan resistencia, determinaron los conceptos: *resistencia intrínseca* y *adquirida*. Las células con fenotipo MDR, presentan invariablemente alteraciones cromosómicas. La expresión del gen MDR1 en tumores intrínsecamente resistentes, así como su aparición en tumores que adquieren esta resistencia, sugieren su participación en los mecanismos de quimiorresistencia. El fenotipo celular MDR se atribuye a una alteración genética causante del incremento de determinadas proteínas, que por su función, inhiben la acción de determinados fármacos. Por este motivo, las células de crecimiento lento pueden tener resistencia al grupo de quimioterápicos que actúan

### ▷ ABSTRACT

*Chemoresistance is a specific resistance acquired by any cell to the action of certain chemicals. Most of the cancer patients, who initially respond to chemotherapy, will have a progression or recurrence sometimes after treatment. Multi-drug resistance (MDR) is the principal mechanism by which many cancers develop resistance to chemotherapy drugs. Genetic and resistance bacteria research plus DNA recombinant techniques had help to understand the resistance mechanism of cancer cells. The study of cells genetic mutation that develops resistance, have define two types of resistance: an intrinsic and acquire. The expression of MDR1 gene in tumors with intrinsic and acquire resistance, suggests his participation into the mechanism of chemoresistance. The cellular phenotype of MDR is a consequence of a genetic abnormality that increased proteins production, consistently inhibits the action of some drugs. For example slow growing cells could be resistant to chemotherapy that specifically works into that enzyme. The epothilones A and B can inhibit P-glycoprotein- who is responsible of drug resistance. Azaepothilone B (ixabepilone) belongs to a novel class of drugs that stops cell division because they are nontaxane microtubule-stabilizing agent.*

**Key words:** *chemoresistance, solid tumors, intrinsic resistance, acquired resistance, Mexico.*

1Laboratorio de Investigación Traslacional y Terapia Celular, UIMEM. Hospital de Cardiología CMN, Siglo XXI, IMSS, México D. F.

2Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología, México D. F.

3Cirugía, Instituto Nacional de Cancerología, México D. F.

*Correspondencia:* Horacio Astudillo de la Vega M.D., Ph. D. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Avenida Cuauhtémoc N° 330, Colonia de los Doctores. CP 06720, México, D. F. Teléfono (525) 5627 6900, extensión 22154. Correo electrónico: hastud2@aol.com

específicamente sobre esta enzima. Las concentraciones de glutamil-S-transferasa (GST) son más altas en tejido tumoral que en tejido sano, lo que favorece la resistencia de las células tumorales al tratamiento. Lamentablemente, en muchos casos, la quimioterapia fracasa porque el tumor presenta mecanismos de resistencia a las drogas administradas (resistencia innata), o los desarrolla una vez iniciado el tratamiento (resistencia adquirida). Las epotilonas A y B mostraron ser capaces de inhibir la glucoproteína P, responsable del desarrollo de la resistencia a los fármacos. La ixabepilona pertenece a una clase de agentes antineoplásicos, que detiene el crecimiento de células tumorales al impedir la multiplicación celular. Estos compuestos, llamados agentes estabilizantes de microtúbulos, los estabilizan y bloquean su dinámica, de esta forma detienen la división celular.

**Palabras clave:** quimiorresistencia, tumores sólidos, resistencia intrínseca, resistencia adquirida, México

#### ▷ LA QUIMIORRESISTENCIA

Es la resistencia que puede generar cualquier organismo patógeno a determinados fármacos o compuestos químicos a los que usualmente son letales para su especie. Es un proceso biológico de carácter genético y heredable entre los miembros de la misma especie. Cuando una población de seres vivos tienen individuos con algún gen que le permite una mayor resistencia a una determinado compuesto tóxico que al resto de la población, ésta resistencia natural puede ejercer una fuerte presión selectiva si se recibe en dosis tales que sea más letal para los que no son resistentes. Los individuos resistentes tendrán más probabilidad de sobrevivir, reproducirse y transmitir el carácter de la resistencia a su descendencia, de modo que el porcentaje de la población resistente a esta dosis particular, se incrementará selectivamente. Las mutaciones sucesivas de los genes responsables de la quimiorresistencia, o la variabilidad genética que permita que solo algunos individuos hereden estos genes que otorgan resistencia al tóxico de forma sinérgica, permitirá la adaptación progresiva de un organismo al tóxico mientras exista esa presión selectiva, lo cual muchas veces logra alcanzar la resistencia total a dosis elevadas del compuesto tóxico.

#### ▷ IMPORTANCIA DE LA QUIMIORRESISTENCIA EN LA CLÍNICA ONCOLÓGICA

La tasa de morbilidad y mortalidad atribuida a tumores malignos por habitante y año son cifras en

continuo crecimiento a nivel mundial. La prevención sanitaria contra determinadas sustancias cancerígenas, así como la detección y tratamiento precoz de tumores potencialmente curables han conseguido hasta el momento resultados muy limitados. La falta de respuesta al tratamiento y la recidiva de tumores inicialmente quimiosensibles son responsables de un número importante de muertes en pacientes neoplásicos. Las opciones terapéuticas utilizadas como *rescate*, tales como la quimioterapia alternante, la intensificación de la dosis o la quimioterapia regional, no han aportado hasta ahora los resultados esperados.<sup>1</sup> La necesidad de nuevas alternativas terapéuticas ha estimulado la investigación sobre los mecanismos que provocan la quimiorresistencia en las células tumorales y sobre las sustancias capaces de inhibirla.

#### ▷ RESISTENCIA INTRÍNSECA Y ADQUIRIDA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

La resistencia intrínseca, natural o de *novo* se ha descrito en tumores que presentan conocida falta de respuesta a la quimioterapia, como ocurre con el hipernefoma, el cáncer de colon, el cáncer de páncreas o el melanoma. La mayor parte de los pacientes con tumores que responden inicialmente a la quimioterapia presentan recaídas en su evolución, insensibles al tratamiento por la adquisición de la llamada resistencia adquirida a múltiples fármacos antineoplásicos (MDR: *multidrug resistance*).<sup>2</sup> La investigación sobre genética bacteriana y sobre los mecanismos de resistencia bacteriana, así como el desarrollo de técni-

cas con DNA recombinante han desempeñado un papel importante en el conocimiento de los mecanismos de resistencia implicados en las células tumorales. Los fenómenos de mutación y amplificación genética responsables de la resistencia a bacteriófagos en *E. coli* fueron el punto de partida de la investigación sobre quimiorresistencia en las células tumorales. Goldie y Coldman relacionaron la capacidad de mutación genética propia de estas células con la aparición de resistencia, y definieron los conceptos de resistencia intrínseca y adquirida.<sup>3,4</sup> En las primeras experiencias con cultivos de células tumorales, se observó la aparición de quimiorresistencia a medida que se incrementaba la concentración de la sustancia empleada: la actinomicina D. Esta resistencia también afectaba a otro grupo de fármacos como la colchicina, vinblastina o adriamicina, no relacionadas estructural ni funcionalmente con la actinomicina D. En el estudio farmacocinético de estos fármacos se observó un bombeo activo al exterior de la célula cuando se unían a una proteína de membrana plasmática, presente sólo en las células resistentes.<sup>1,5,6</sup> Varios trabajos que intentaron aclarar los mecanismos implicados en estos fenómenos de resistencia, obtuvieron resultados similares.<sup>7-9</sup> Juliano y Ling demostraron una correlación entre el grado de resistencia a la colchicina en las células tumorales, la presencia de una glucoproteína de 170 kD en la membrana plasmática y la amplificación del gen codificador de dicha proteína, el gen MDR1.<sup>5,10-12</sup> La gran similitud de esta glucoproteína con las proteínas transportadoras bacterianas, sobre todo con la hemolisina B y el sistema malk de *E. coli* y sistema hisP del *Staphylococcus typhimurium*, sugirió su mecanismo de acción como transportador de membrana.<sup>12,13</sup>

### ▷ LA GLUCOPROTEÍNA P (G-P)

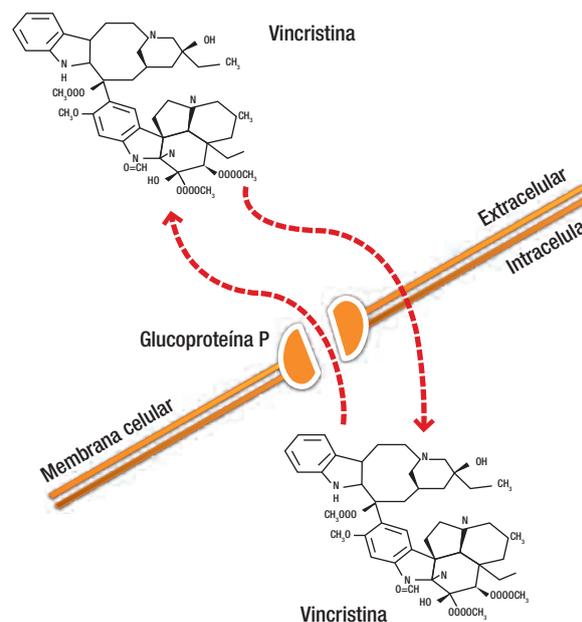
Es una proteína de membrana plasmática de 170 kD, formada por 1200 aminoácidos que se disponen en dos cadenas iguales, cada una con un segmento N-terminal hidrofílico y un segmento C-terminal hidrofóbico. Cada cadena dispone de seis regiones transmembrana a las que se pueden unir sustancias naturales del tipo de las vincas, podofilotoxinas, colchicina, actinomicina D y/o antraciclínas. En su cara intracelular hay una región hidrofílica a la que se liga una molécula de ATP, por lo que se piensa que el mecanismo de acción es dependiente de la energía.<sup>14-18</sup>

### ▷ FUNCIONAMIENTO DE LA GLUCOPROTEÍNA P

La estructura de la G-P es característica de un poro de membrana a través de la que los diferentes fármacos son bombeados al espacio extracelular, disminuyendo la

**Figura 1.**

La glucoproteína P es una molécula de la membrana celular que se caracteriza por formar un poro a través del cual los diferentes fármacos son bombeados al espacio extracelular, disminuyendo así la concentración en el interior de la célula a niveles que resultan inactivos.



concentración en el interior de la célula a niveles que resultan inactivos.<sup>12-14,18,19</sup> La unión del fármaco a la G-P es esencial para su inactivación (**Figura 1**).

La G-P posee varios epítopes o puntos de unión para diferentes sustancias, por lo que puede provocar su resistencia de forma simultánea.<sup>1,14</sup> El número de epítopes es limitado y los diferentes fármacos deben competir por su unión con esta proteína. Este hecho ha estimulado la investigación de sustancias que se unan a la G-P con gran afinidad, la bloqueen y de esta forma, mediante un mecanismo de inhibición competitiva, impidan la expulsión de los fármacos al espacio extracelular.<sup>20</sup>

### ▷ CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DE LA GLUCOPROTEÍNA P

La G-P está codificada por el gen MDR1. En la especie humana la familia multigénica MDR está constituida por dos genes: MDR1 y MDR2 presentan el brazo largo (banda q21.1) del cromosoma siete.<sup>18,21,22</sup> Ambos genes se transcriben en un RNA de 4,1-4,5 kb, con un alto grado de homología entre ellos. Las proteínas codificadas por ambos genes tienen una orientación similar en

las membranas celulares, actuando como transportadoras activas.<sup>18</sup> En la actualidad, sólo se ha demostrado la participación del MDR1 y de su producto, la G-P, en los mecanismos de quimiorresistencia.<sup>23</sup> Las células con fenotipo MDR presentan invariablemente alteraciones cromosómicas. La amplificación del gen MDR1, demostrada en algunos casos por la presencia de dobles minutos, o la desregulación en la transcripción del MDR1 a RNA-MDR1 son las más frecuentes.<sup>7,14</sup> Esta última es la única alteración observada en los tumores humanos quimiorresistentes.<sup>15,24</sup> La transferencia del material genético DNA-MDR1 a células sensibles es capaz de inducir en ellas una quimiorresistencia, como se ha observado por técnicas de hibridación en virus.<sup>19</sup> El aislamiento de vector retroviral portador de DNA-MDR1 ha permitido la transferencia de quimiorresistencia a cultivos celulares. Este hecho abre un interesante campo de investigación terapéutica con la posibilidad de proteger contra la aplasia medular posquimioterapia, mediante la transferencia de un vector retroviral DNA-MDR1 a las células madre de la médula ósea.<sup>25,26</sup> La expresión del gen MDR1 en tumores intrínsecamente resistentes, así como su aparición en tumores que adquieren esta resistencia, sugieren su participación en los mecanismos de quimiorresistencia.<sup>26</sup>

#### ▷ PAPEL FISIOLÓGICO DE LA GLUCOPROTEÍNA P

La G-P es tejido-específica y se detecta, casi de forma exclusiva, en los epitelios de órganos maduros con capacidad excretora-secretora, endotelios y tejido trofoblástico. La corteza adrenal, el túbulo renal proximal y el epitelio colónico expresan G-P de forma difusa y con mayor intensidad que en el resto de tejidos, lo que facilita la eliminación de metabolitos y de diferentes sustancias a la bilis, orina o luz intestinal, y confirma el papel detoxificante y protector celular de la G-P.<sup>6,21,27</sup> La detección de G-P en el endotelio capilar del testículo y del sistema nervioso central sugiere su participación en la creación de santuarios para enfermedades como las leucemias, al impedir que los fármacos alcancen concentraciones activas en estas localizaciones.<sup>28</sup>

#### ▷ LA EXPRESIÓN DE LA GLUCOPROTEÍNA P EN LOS TUMORES HUMANOS

Bell y colaboradores (1985), observaron una correlación entre la presencia de G-P en células de carcinoma ovárico y su grado de quimiorresistencia. Estos resultados, que fueron obtenidos por técnicas de inmunoblot, han sido confirmados en los últimos años mediante RNA slot blot, RNA hibridación *in situ*, inmunohistoquímica, y

PCR.<sup>29,30</sup> El análisis del RNA-MDR1 en más de 400 tumores diferentes ha confirmado la alta expresión del gen MDR1 en los que son intrínsecamente quimiorresistentes, como el hipernefoma, el cáncer adrenal, el cáncer de colon o el hepatocarcinoma.<sup>30-32</sup> La variabilidad en el patrón de distribución, así como en la intensidad de expresión de la G-P en los diferentes tumores ha sido demostrada por técnicas de inmunohistoquímica, utilizando anticuerpos monoclonales dirigidos a diferentes epítopes de la G-P (C219, MRK16, JSB1, entre otras). De los tejidos que no expresan G-P en condiciones normales, lo que apoya la teoría de una resistencia adquirida.<sup>6,18,33-38</sup> Uno de los puntos que más interés ha despertado en el conocimiento de la G-P es el papel que desempeña como factor pronóstico y como predictor de respuesta tumoral a la quimioterapia. En los recientes años se han publicado varios trabajos en los que se demuestran una correlación entre la presencia de G-P en las células tumorales con una mayor agresividad del tumor, es decir, con mayor invasividad vascular, mayor afectación ganglionar y diseminación a distancia, así como un intervalo libre de enfermedad más corto y una menor respuesta tumoral al tratamiento.<sup>14,26,34-42</sup> La ausencia de G-P en las células tumorales no es predictiva de la eficacia terapéutica ya que otros mecanismos de resistencia pueden estar presentes. Han sido implicados varios sistemas enzimáticos en la falta de respuesta a determinados fármacos, principalmente el sistema de la glutatión-S-transferasa en el citoplasma y el de la topoisomerasa endonucleasa en el núcleo.<sup>43,44</sup>

#### ▷ AGENTES MODIFICADORES DE LA QUIMIORRESISTENCIA

En un intento de mejorar los resultados terapéuticos se han realizado un importante número de trabajos con el objetivo de bloquear los mecanismos que provocan quimiorresistencia. Gottesman consiguió inhibir la resistencia a diferentes fármacos como la adriamicina, la vinblastina, el etopósido o la actinomicina D mediante el empleo de una sustancia moduladora, el verapamilo.<sup>45</sup> El verapamilo tiene una gran afinidad por la G-P, compite con las sustancias activas por los diferentes epítopes, los bloquea y de esta forma inhibe su bombeo al espacio extracelular, es decir, revierte la quimiorresistencia.<sup>12</sup> Su mecanismo de acción no está bien definido; se cree que es independiente del calcio y que actúa tanto en la membrana plasmática como en el núcleo, modulando el daño celular provocado por los fármacos, independientemente de su concentración intracelular. En algunos tumores como el carcinoma microcítico de pulmón se ha descrito una acción citotóxica directa. Pese a que el mecanismo de acción no está bien establecido, se han desarrollado un gran

número de experiencias con el verapamilo, con la finalidad de mejorar la eficacia del tratamiento antineoplásico. Dalton y colaboradores,<sup>37</sup> combinaron el verapamilo con la quimioterapia en un grupo de mielomas y LNH resistentes al tratamiento. La concentración intracelular de los antineoplásicos aumentó en 40%. En otro estudio se obtuvo 72% de respuestas (28% RC) al combinar verapamilo a la quimioterapia (CHOP) en 18 LNH refractarios inicialmente al tratamiento con CHO.<sup>14</sup> En estudios *in vitro* se ha observado una relación dosis-respuesta para el verapamilo, con máximo efecto a concentraciones que provocan una cardiotoxicidad importante, con hipotensión bloqueo cardíaco, que requiere monitorización en UCI.<sup>46,47</sup> La presencia de G-P en epitelios normales con capacidad secretora-excretora (renal, colon, hepático, sistema nervioso central) es responsable del aumento de la toxicidad posquimioterapia en estos tejidos cuando se emplea el verapamilo.<sup>48</sup> Actualmente está en estudio el papel modulador de diferentes sustancias potencialmente activas y menos tóxicas.

#### ▷ MÚLTIPLE RESISTENCIA A DROGAS (MDR) NO GLUCOPROTEÍNA P

El fenotipo celular MDR se atribuye a una alteración genética causante del incremento de determinadas proteínas, que por su función, inhiben la acción de determinados fármacos. Las proteínas implicadas más conocidas son la G-P en la membrana plasmática, la glutamil-S-transferasa en el citoplasma y la topoisomerasa en el núcleo celular.<sup>1</sup> Las alteraciones cualitativas o cuantitativas de enzimas como la topoisomerasa-II se asocian a quimiorresistencia. Esta enzima interviene en la replicación, recombinación y transcripción del DNA celular. La adriamicina, la daunorrubicina, ellipticina, VP16, AMSAM, actinomicina, mitoxantrona entre otras, actúan sobre esta enzima formando un complejo DNA-topoisomerasa II-fármaco altamente estable que bloquea la replicación y la transcripción del DNA y, por lo tanto, provoca la muerte celular. La ausencia de esta enzima en las células tumorales, o la pérdida de la afinidad por los diferentes antineoplásicos provocan quimiorresistencia.<sup>21,24</sup> La topoisomerasa-II es ciclo-específica y presenta las concentraciones más altas en las células de rápido crecimiento. Por este motivo, las células de crecimiento lento pueden tener resistencia al grupo de quimioterápicos que actúan específicamente sobre esta enzima.<sup>49</sup> La actividad en el núcleo de la alquiltransferasa, endonucleasa, glucosilasa o de la poli-ADP-ribosa-polimerasa, enzimas reparadoras del DNA, se ha correlacionado con la resistencia a antineoplásicos como las nitrosureas. En el citoplasma existen varios sistemas

enzimático detoxificantes celulares, como la glutamil-S-transferasa (GST), superóxido-dismutasa y catalasa que están involucrados en la resistencia a múltiples fármacos.<sup>24</sup> La GST promueve el secuestro de la sustancia activa en el interior de endosomas citoplasmáticos protegiendo a la célula de su efecto oxidativo. Las concentraciones de GST son más altas en tejido tumoral que en tejido sano, lo que favorece la resistencia de las células tumorales al tratamiento. El incremento del glutatión intracelular por la acción de la gamma-glutamyl-sintetasa y la glutatión-sintetasa, así como el aumento de la actividad óxido-reductora intracelular por la glutatión-peroxidasa y la glutatión-reductasa, se correlaciona con la falta de respuesta a fármacos como el melfalán, el cisplatino o la adriamicina, entre otros. En la actualidad, se investiga la modulación de la MDR no GP a través del empleo de sustancias, como la butioninsulfoximina (BSO), inhibidoras de estos sistemas enzimáticos.<sup>50,51</sup>

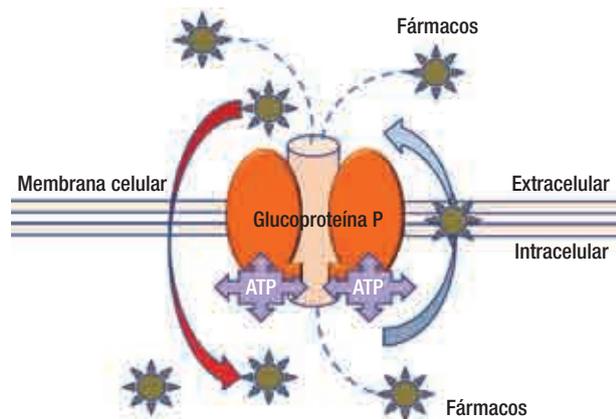
#### ▷ MANEJO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA RESISTENTES A TAXANOS

En la actualidad se ha avanzado en el diseño de nuevas drogas y en los esquemas de tratamiento (combinación de drogas, dosis, intervalos de administración, etcétera). Lamentablemente la quimioterapia en muchos casos fracasa porque el tumor presenta mecanismos de resistencia a las drogas administradas (resistencia innata), o los desarrolla una vez iniciado el tratamiento (resistencia adquirida). Los mecanismos de resistencia pueden ser extra o intracelulares; dentro de los mecanismos extracelulares podemos mencionar la irrigación tumoral insuficiente que impide que la droga acceda a la célula tumoral en una concentración adecuada para tener efecto. En cuanto a los mecanismos intracelulares, que son múltiples, los podemos clasificar con fines didácticos en seis grupos. La molécula más estudiada hasta la fecha es la proteína p170 llamada así porque su peso molecular es de 170 kDa (**Figura 2**).

Esta proteína, que se ubica en la membrana celular, actúa como una bomba que expulsa sustancias nocivas desde el interior de las células hacia el exterior, participando de esta manera en procesos de detoxificación. Forma parte entonces del mecanismo uno (menor acumulación intracelular de las drogas). La p170 se expresa en condiciones normales en la membrana plasmática de las células de numerosos órganos, siendo muy abundante en el riñón, el hígado y el intestino grueso; en cambio su expresión es baja en la glándula mamaria normal. La p170 puede expresarse en altos niveles en tumores de mama y de esta manera conferir resistencia a numerosas drogas antineoplásicas porque es capaz

**Figura 2.**

La glucoproteína P es una molécula que anclada a la membrana que además de estar en contacto con ella, tiene presencia dentro y fuera de la célula. La parte central de la molécula es un canal que funciona con energía (ATP) para transportar fármacos del interior de la célula al exterior, incluso puede movilizar fármacos desde el interior de la membrana celular. La polaridad de los agentes farmacológicos es parte de la clave para capturarlos y expulsarlos del interior de la célula.



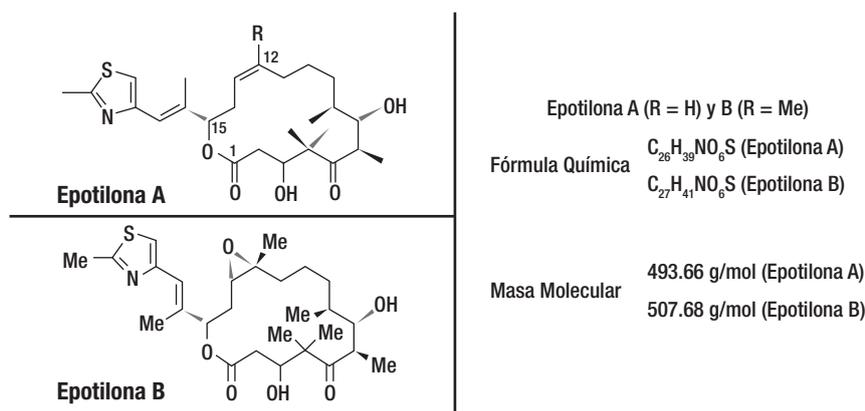
de expulsarlas de las células tumorales impidiendo que actúen y eliminen a dichas células. Hay numerosos trabajos publicados sobre la expresión de la p170 en cáncer de mama y sobre su efecto en la respuesta a la quimioterapia, pero todavía hay controversias con respecto a su utilidad clínica. Otra molécula que puede estar expresada en las células tumorales mamarias y que se ha relacionado con sensibilidad/resistencia a drogas antineoplásicas es la proteína c-erbB-2, también conocida como HER-2/neu. Esta proteína no se encuentra en glándula mamaria normal y cuando aparece en un cáncer de mama se relaciona con un comportamiento tumoral más agresivo que se reflejará en mayor probabilidad de aparición de metástasis y en una supervivencia menor de la mujer. Esta proteína se localiza en la membrana celular y forma parte de una familia de receptores de factores de crecimiento cuyo miembro más conocido es el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR: *Epidermal Growth Factor Receptor*). Por su ubicación en la membrana celular y por expresarse exclusivamente en células tumorales es un excelente blanco de nuevas terapias, aunque todavía no se conoce exactamente cuál es su mecanismo de acción. Actualmente, uno de los más novedosos tratamientos en cáncer de mama es la administración por vía sistémica de un anticuerpo monoclonal contra la proteína c-erbB-2: trastuzumab (Herceptin®). Este tratamiento sólo se puede proporcionar a mujeres, cuyo tumor sobre-expresa la proteína c-erbB-2.

## ▷ AGENTES ESTABILIZADORES DE MICROTÚBULOS

Los microtúbulos son estructuras tubulares de 25 nm de diámetro exterior y unos 12 nm de diámetro interior, con longitudes que varían entre unos pocos nanómetros a micrómetros, que se originan en los centros organizadores de microtúbulos y que se extienden a lo largo de todo el citoplasma. Se hallan en las células eucariotas y están formadas por la polimerización de un dímero de dos proteínas globulares, la alfa y la beta tubulina. Los microtúbulos son heteropolímeros de  $\alpha$  y  $\beta$ -tubulina, los cuales forman dímeros, que son su unidad estructural. Son de tipo vegetal. Los dímeros polimerizan en protofilamentos, que luego se agregan lateralmente para formar estructuras cilíndricas huecas. Para polimerizar se requiere la presencia de dímeros a una concentración mínima determinada denominada concentración crítica, aunque el proceso se acelera por la adición de núcleos, que son elongados. Una importante característica de los microtúbulos es su polaridad. La tubulina polimeriza por adición de dímeros en uno o ambos extremos del microtúbulo. La adición es por unión cabeza con cola, en la formación de los protofilamentos. Así, se forman filas sesgadas de monómeros de  $\alpha$  y  $\beta$ -tubulina en la pared, lo que provoca una polaridad global al microtúbulo. Debido a que todos los protofilamentos de un microtúbulo tienen la misma orientación, un extremo está compuesto por un anillo de  $\alpha$ -tubulina (denominado extremo negativo) y, el opuesto, por un anillo de  $\beta$ -tubulina (denominado extremo positivo). Existen una gran cantidad de drogas capaces de unirse a la tubulina, modular su estado de activación y de este modo interferir con la dinámica microtubular a concentraciones intracelulares, mucho más bajas que la de tubulina. De este modo detienen las células en el estado de mitosis y causan apoptosis. Los compuestos que modulan la actividad de tubulina pueden dividirse de forma general en dos grandes grupos. En primer lugar están los inhibidores de la tubulina como la colchicina y la vincristina, que se unen a ésta impidiendo que forme microtúbulos. Por otro lado, están los agentes estabilizantes de microtúbulos (MSAs), como el paclitaxel y el docetaxel, los cuales se unen preferentemente a la tubulina ensamblada, minimizando la disociación de la tubulina-GDP de los extremos de los microtúbulos e induciendo el ensamblaje de la tubulina-GDP normalmente inactiva. Los fármacos moduladores de la polimerización de microtúbulos han sido muy usados en la terapia antitumoral. Al ser indispensables para la mitosis y detenerla, se logra actuar contra el tumor, pero también se ven afectados aquellos tejidos en continua proliferación (médula ósea, pelo, etcétera). El éxito clínico del paclitaxel y

**Figura 3.**

El descubrimiento de las epotilonas fue partir de productos naturales y posteriormente se caracterizaron estas moléculas. Una visión general de las propiedades terapéuticas en estudios preclínicos de los miembros más prometedores de esta clase de drogas se demostró al menos en siete de las epotilonas caracterizadas a través del uso de diferentes modelos de tumores humanos xenotrasplantados. Hasta la fecha, dos productos naturales y análogos semisintéticos han sido evaluados en pacientes con cáncer.



el docetaxel, ha conducido a la búsqueda de nuevos compuestos con el mismo mecanismo de acción y al descubrimiento en los últimos años de una gran cantidad de agentes estabilizantes de microtúbulos con al menos dos sitios de unión distintos.

### ▷ DESARROLLO DE EPOTILONAS

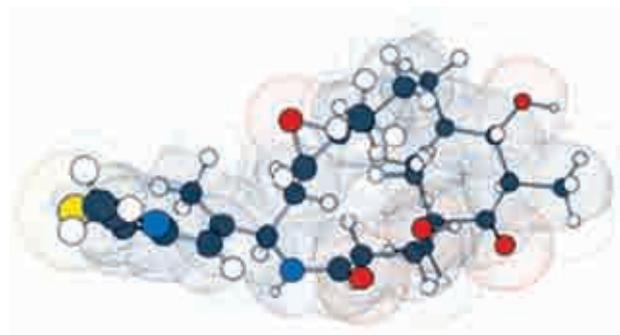
Como sucedió con paclitaxel, la búsqueda por nuevos productos naturales recibió especial atención por diferentes grupos de investigadores. Las epotilonas A y B fueron descubiertas en 1987, por Hofle, Reichenbach y sus colaboradores del centro de investigación *Gesellschaft für Biotechnologische Forschung* (GBF), en Alemania. Estos compuestos fueron aislados a partir de extractos de cultivos de degradación de La celulosa por la bacteria *Sorangium cellulosum*. Por presentar actividad contra del *Mucor hiemalis*, como las epotilonas A y B fueron primeramente evaluadas como potenciales fungicidas y agrotóxicos. No se utilizaron en tanto algunos experimentos probaban que eran compuestos muy tóxicos. En 1995, un importante descubrimiento se dio gracias a investigadores de Merck en los Estados Unidos que, de manera independiente, aislaron las epotilonas A y B, para comprobar su potente actividad antitumoral con valores  $IC_{50}$  próximos a los del paclitaxel. Otro importante descubrimiento fue que el mecanismo de acción de las epotilonas A y B, no combate al cáncer, era similar al del taxol, exhibiendo potentes propiedades en la estabilización de la tubulina, impidiendo la replicación celular. Las

epotilonas A y B mostraron ser capaces de inhibir la glucoproteína P, responsable del desarrollo de la resistencia a los fármacos (**Figura 3**).

Por esta razón, las epotilonas presentan actividad superior al paclitaxel en células resistentes, siendo que estos resultados fueron, posteriormente, confirmados por científicos del GBF. Debido a los buenos resultados preliminares, la epotilona B pasó a los estudios clínicos de fase I, estando actualmente en fase II. La necesidad de obtener fármacos más potentes, otros análogos fueron sintetizados por varios investigadores, siendo la primera síntesis de epotilona en estado sólido descrita por Nicolau y colaboradores, lo que permitió la obtención de una biblioteca combinada con numerosos análogos. Gracias a los estudios realizados por académicos e industriales, el BMS-247550, un prometedor análogo de la epotilona B, fue producido por la Bristol-Myers Squibb. Este compuesto mostró actividad en varios estadios de estudios clínicos de fase I, estando actualmente en el inicio de la fase II. Estudios de las relaciones entre estructura y actividad biológica realizados por Danishefsky y colaboradores, fortalecieron la epotilona D, conocida también como desoxiepotilona B o KOS-862. Los estudios clínicos de fase I fueron iniciados en octubre de 2001, por la compañía Kosan Bioscience y, actualmente, se encuentra en estudio clínico fase II. La ixabepilona pertenece a una clase de agentes antineoplásicos, que detiene el crecimiento de células tumorales al impedir la multiplicación celular (**Figura 4**).

**Figura 4.**

La ixabepilona es un inhibidor de microtúbulos que pertenece a una clase de agentes antineoplásicos llamadas epotilonas. Las epotilonas fueron aisladas del *Ceclulosum sorangium myxobacterium*. La ixabepilona es un análogo semisintético de la epotilona B, un macrólido policétido de 16-carbonos.



Puede utilizarse en forma directa o en combinación con capecitabina para el tratamiento de pacientes resistentes a las antraciclinas y taxanos o cuyo cáncer es resistente a los taxanos y para quienes está contraindicada otra terapia con antraciclinas. La ixabepilona fue aprobada por la *Food and Drugs Administration* (FDA), en Estados Unidos el 16 de octubre de 2007, y por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en Argentina el 24 de enero de 2008, en base a los resultados beneficiosos y al perfil de seguridad que demostraron los resultados preliminares de los ensayos clínicos desarrollados. La dosis recomendada de ixabepilona es de 40 mg/m<sup>2</sup> en forma de infusión intravenosa durante tres horas cada tres semanas. Las dosis para pacientes con un área de superficie corporal (BSA) superior a 2.2 m<sup>2</sup> se debe calcular con base en 2.2 m<sup>2</sup>. La combinación de ixabepilona con capecitabina ha conseguido aumentar en 40% la supervivencia libre de progresión de enfermedad en mujeres con cáncer de mama metastásico que habían progresado rápidamente después de haber recibido quimioterapia. Es la conclusión de un ensayo clínico de fase III presentado en la Conferencia Europea de Cáncer, que se desarrolló en Barcelona. Su uso en combinación con capecitabina, según los resultados de la investigación, prolonga de cuatro a cinco meses el tiempo sin progresión la enfermedad, según señala la citada compañía en un comunicado. BMS espera presentar los primeros datos de supervivencia de este ensayo este 2008 y por el momento no se ha solicitado en la EMEA la autorización para su comercialización aunque, si bien la FDA estadounidense está evaluando el fármaco. El estudio, en el que participaron

752 mujeres de diferentes países con cáncer de mama metastásico previamente tratadas y resistentes a la quimioterapia convencional, es el primer ensayo clínico de fase III que se presenta en Europa con un medicamento perteneciente a la familia de las epotilonas.

#### ▷ DIFERENCIAS ESTRUCTURALES ENTRE EPOTILONAS Y TAXANOS

Los microtúbulos intervienen en diversos procesos celulares que involucran desplazamiento de vesículas de secreción, movimiento de orgánulos, transporte intracelular de sustancias, así como en la división celular (mitosis y meiosis) y que, junto con los microfilamentos y los filamentos intermedios, forman el citoesqueleto. Además, constituyen la estructura interna de los cilios y los flagelos. El sitio de unión de taxol (paclitaxel) en los microtúbulos es una diana farmacológica cuya función es todavía desconocida. Diversas sustancias naturales químicamente diferentes mimetizan los efectos citotóxicos de taxol, aparentemente uniéndose al mismo sitio ubicuo de unión de taxol en los microtúbulos. Entre estas se encuentran las epotilonas (de mixobacterias), la discodermolida (de esponjas marinas) y eleuterobina (de un coral marino). Estos compuestos, llamados agentes estabilizantes de microtúbulos, los estabilizan y bloquean su dinámica; de esta forma detienen la división celular. Por ello taxol se utiliza en la quimioterapia de cáncer de ovario, cáncer de mama metastásico, cáncer de cabeza y cuello y en cáncer de pulmón. El sitio de unión de taxol se ha mapeado en la subunidad de  $\beta$ -tubulina en el lumen de los microtúbulos. Este sitio en la superficie interna de los microtúbulos dificultaría en principio el acceso de los ligandos del sitio de taxol en microtúbulos ensamblados. Hemos estudiado la cinética de unión de un taxoide fluorescente (Flutax-2) a microtúbulos celulares. El sitio de unión es perfectamente accesible a Flutax-2 en citoesqueletos nativos de células PtK2. La cinética de unión y disociación observada es similar a la obtenida con microtúbulos *in vitro*, conteniendo proteínas asociadas (MAPs). Los datos cinéticos indican que los taxoides se unen directamente de la solución a un sitio expuesto en el microtúbulo. También se ha observado la existencia de un complejo ternario específico de citoesqueletos nativos de PtK2, Hexaflutax y un anticuerpo monoclonal frente a fluoresceína dando lugar a evidencia directa de que el sitio de unión de taxol está expuesto. Por otra parte, también se ha encontrado que cicloestrepina es el primer estabilizador de microtúbulos que se une covalentemente a estos y sus efectos sobre los microtúbulos celulares son irreversibles. La utilización de este ligando ha permitido

elucidar el camino que el taxol sigue para alcanzar su sitio en los microtúbulos y además describir un nuevo sitio de unión de agentes estabilizantes en la superficie externa de estos. Esta unión covalente permite que se pueda vencer la resistencia múltiple a drogas de una línea celular que sobre-expresa glicoproteína-P. Los resultados clínicos de la quimioterapia con taxol son a veces insatisfactorios, ya que en muchos casos aparece la llamada resistencia múltiple a drogas (MDR), debido a la sobre-expresión de bombas de membrana, en particular de la glicoproteína P, que expulsa las drogas al exterior celular reduciendo la concentración intracelular de estas. Se trata de ixabepilona la primera de una nueva clase de drogas, conocidas como epotilonas. Esta alternativa terapéutica, desarrollada íntegramente en los centros de investigación de laboratorio, constituye una herramienta fundamental para los oncólogos y las pacientes que generan resistencia o son refractarias a los tratamientos de elección actuales, basados en antraciclinas, taxanos y capecitabina.

#### ▷ PAPEL DE LAS EPOTILONAS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA RESISTENTES A TAXANOS

Los transportadores multidroga pertenecientes a la *ATP-binding cassette (ABC-transporters)* son una superfamilia de genes que codifican diferentes proteínas transportadoras (ABCB1, ABCC1, ABCG2, entre otras), responsables de la resistencia a muchos fármacos antineoplásicos. Dichos transportadores generalmente expulsan al medio extracelular los fármacos, aunque pueden inmovilizarlos en el interior de vesículas endocíticas. Algunos tipos de cáncer son muy resistentes a los agentes antineoplásicos, presentando fenotipos de resistencia a múltiples fármacos (MDR). El fenómeno de la resistencia a la quimioterapia es entonces un impedimento para que el tratamiento final del cáncer sea un éxito; aunque se han propuesto diferentes alternativas para vencerla. Uno de los transportadores más estudiados es la glicoproteína P (Pgp), responsable de la resistencia a taxanos, epidofilotoxinas y antraciclinas, entre otros. En las células neoplásicas, la sobre-expresión de Pgp puede contribuir a la quimiorresistencia en diversos tipos de cáncer y leucemias, explicando la aparición del fenotipo MDR después de una recidiva. La citometría de flujo funcional permite el estudio del fenotipo MDR mediante la utilización de sondas fluorescentes específicas de los diferentes transportadores ABC y en presencia y ausencia de diferentes inhibidores específicos de cada uno de ellos como el verapamilo, la ciclosporina A, valsopodar, o la fumitremorgina C. Entre las nuevas estrategias terapéuticas frente a los fenómenos de quimiorresistencia, se están

desarrollando nuevos inhibidores de los transportadores multidroga, anticuerpos para bloquear su actividad, e inhibidores de la diferenciación celular. Otros mecanismos de resistencia están relacionados con las topoisomerasas de DNA, con los niveles de la glutatión-sulfonil (GSH), el compuesto tiólico más abundante en los mamíferos o mutaciones de p53. Los fluorocromos como la rodamina, Hoechst 33342, entre otros, permiten estudiar el fenotipo de resistencia, mediante captación, retención y la eliminación de sondas fluorescentes. Si la célula expresa transportadores multidroga, la citometría de flujo permite conocer la cinética del transportador, un dato muy importante porque la incrementada velocidad de expulsión implica mayor quimiorresistencia. Son importantes los diseños experimentales con transfectantes estables de transportadores multidroga (por ejemplo: ABCG2) y en este grupo de investigación del HUVH utilizan células quimiorresistentes a diferentes agentes antineoplásicos como la mitoxantrona o el topotecan. Pero otros aspectos importantes de estos estudios tratan de comprender como los propios agentes anticancerígenos contribuyen a la acumulación de p53 mutante, a la aneuploidización, y a la amplificación de genes implicados en una elevada quimiorresistencia.

#### REFERENCIAS

1. Kaye SB. The multidrug resistance phenotype. *Br J Cancer* 1988;58: 691-694.
2. Skubitz KM. P-glycoprotein and multidrug resistance. *AJC Pathology* 1990;93:156-157.
3. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumor to the spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1727-1733.
4. DeVita V. Principles of chemotherapy. En: DeVita V, Heliman S, Rosenberg S, editores. *Cancer: principles and practice of oncology*. Filadelfia: Lippincott Co, 1989;278-281.
5. Weinstein R, Coon JS. Laboratory assessment of p-glycoprotein in cancer chemosensitivity testing. *Hum Pathol* 1990;21:785-786.
6. Sugawara I. Expression and functions of p-glycoprotein (MDR1 gene product) in normal and malignant tissues. *Act Pathol Jap* 1990;40:545-553.
7. Pastan I, Gottesman M. Multidrug-resistance in human cancer. *N Engl J Med* 1987;28: 1388-1393.
8. Akiyama S, Fojo A, Hanover J, et al. Isolation and genetic characterization of human KB cell lines resistant to multiple drugs. *Somatic Cell Mol Genet* 1985;11:117-126.
9. Cornwell M, Safa A, Felsted R, Gottesman M, Pastan I. Membrana vesicles from multidrug resistant human cancer cells contain a specific 150kDa protein detected by photoaffinity labeling. *Proc Natl Acad Sci* 1986;83:3847-3850.
10. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in chinese hamster ovary cells mutants. *Biochem Biophys Acta* 1976;455:152-162. Hayes ID, Wolf CR. Molecular mechanisms of drug resistance. *Biochem J* 1990;272:281-295.
11. Bellamy WT, Dalton WS, Dorr RT. The clinical relevance of multidrug resistance. *Cancer Invest* 1990;8:545-560.
12. Gerlach J, Endicott A, Juranka F. Homology between p-glycoprotein and a bacterial haemolysin transport protein suggests a model for multidrug resistance. *Nature (Lond)* 1986;324:485-489.
13. Juranka FP, Zastawny RL, Ling V. P-glycoprotein: multidrug resistance and a superfamily of membrane-associated transport proteins. *Faseb J* 1989;3:2583-2592.

14. Klein EA. The multidrug resistance gene in renal cell carcinoma. *Semin Urol* 1989;4:207-214.
15. Willingham M, Richert N, Cornwell M. Immunocytochemical localization of p170 at the plasma membrane of multidrug-resistant human cells. *J Histochem Cytochem* 1987;35:1451-1456.
16. Horio M, Gottesman M, Pastan I. Atp-dependent transport of vinblastine in vesicles from human multidrug-resistant cells. *Proc Natl Acad Sci* 1988;85:3580-3584.
17. Weinstein RS, Kuskatz JR, Kluskens LF, Coon JS. P-glycoproteins in pathology: the multidrug resistance gene family in humans. *Hum Pathol* 1990;21:34-45.
18. Hamada H, Tsuruo T. Purification of the 170-to 180-Kilodalton membrane glycoprotein associated with multidrug resistance. *J Bio Chem* 1988; 263:1454-1458.
19. Benard J, Bourhis J, Riou G. Clinical significance of multidrug resistance in human cancers. *Anticanc Res* 1990;10:1297-1302.
20. Mickisch G, Roehrich K, Koessing J. Mechanisms and modulation of multidrug resistance in primary human renal cell carcinoma. *J Urol* 1990;144:755-759.
21. Allen D, Baker E, Simmers R, Seshadri R, Roninson I. Localization of the human multiple drug resistance gene, MDR 1, to 7q21.1. *Hum Genet* 1987;77:142-144.
22. Chin J, Soffir R, Noonan K. Structure and expression of the human MDR (P-Glycoprotein) gene family. *Mol Cell Biol* 1989;9:3808-3820.
23. Masters JRW. Biochemical basis of resistance to chemotherapy. *Radiother Oncol* 1990;19: 297-305.
24. Gottesman M, Pastan I. The multidrug transporter, a double-edged sword. *J Bio Chem* 1988;263:12163-12166.
25. Goldstein LJ, Galski H, Hojo A. Expression of a multidrug resistance gene in human cancers. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:116-124.
26. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H. Cellular localization of the multidrug resistance gene product p-glycoprotein in normal tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;8:7735-7738.
27. Cordon-Cardo C, O'Brien J. The multidrug resistance phenotype in human cancer. En: *Advances in oncology*. Filadelfia: Lippincott, 1991;19-35.
28. Bell DR, Gerlach JH, Kartner N. Detection of p glycoprotein in ovarian cancer: a molecular marker associated with multidrug resistance. *J Clin Oncol* 1985;3:311-315.
29. Noote K, Herweijer H. Multidrug resistance genes in human cancer. *Br J Cancer* 1991;63:663-669.
30. Fojo A, Ueda K, Slamon D. Expression of a multidrug resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:265-269.
31. Goldstein LJ, Galski H, Fojo A. Expression of a multidrug resistance gene in human cancers. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:116-124.
32. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Boccia J, et al. Expression of the multidrug resistance gene product (p-Glycoprotein) in human normal and tumor tissues. *J Histochem Cytochem* 1990;38:1.277-1.287.
33. Hunter J, Hirst B, Simmons N. Epithelial secretion of vinblastine by human intestinal adenocarcinoma cell (HCT-8 and T84) layers expressing p-Glycoprotein. *Br J Cancer* 1991;64:437-444.
34. Carulli G, Petrini M, Marini A. P-glycoprotein in acute nonlymphoblastic leukemia and in the blastic crisis of myeloma leukemia. *N Engl J Med* 1988;319:797-798.
35. Bourhis J, Bernard J, Hartmann O. Correlation of MDR1 gene expression with chemotherapy in neuroblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1401-1405.
36. Dalton W, Grogan P, Meltzer P. Drug-resistance in multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma: detection of p-glycoprotein and potential circumvention by addition of verapamil to chemotherapy. *JCO* 1989;7:415-424.
37. Gerlach J, Bell D, Karakousis C. P-glycoprotein in human sarcoma: evidence for multidrug resistance. *J Clin Oncol* 1987; 5:1452-1460.
38. Chan HSL, Haddad BSG, Thomer PS. P-glycoprotein expression as a predictor of the outcome of therapy for neuroblastoma. *N Engl J Med* 1991;5:1608-1614.
39. Weinstein RS, Jakate SM, Dominguez JM. Relationship of the expression of the multidrug resistance gene product (p-glycoprotein) in human colon carcinoma to local tumor aggressiveness and lymph node metastasis. *Cancer Res* 1991;51:2720-2726.
40. Verelle P, Meissonnier F, Fonck Y. Clinical relevance of immunohistochemical detection of multidrug resistance P-glycoprotein in breast cancer. *J Natl Cancer Inst USA* 1991;83:111-116.
41. Ro J, Sahin A, Ro JY. Immunohistochemical analysis of p-Glycoprotein expression correlated with chemotherapy resistance in locally advanced breast cancer. *Hum Pathol* 1990;21:787-791.
42. Toffoli G, Viel A, Tumiotto L. Pleiotropic-resistant phenotype is a multifactorial phenomenon in human colon carcinoma cell lines. *Br J Cancer* 1991;63:51-56.
43. Schuurhuis G, Broxterman H, de Lange J, et al. Early multidrug resistance, defined by changes in intracellular doxorubicin distribution, independent of p-glycoprotein. *Br J Cancer* 1991;64:857-861.
44. Incalci MD, Broxterman HJ, Van Kalken CK. **Membrane transport in multidrug resistance, development and disease.** In AACR Special Conference in cancer research. *Ann Oncol* 1991;2:635-639.
45. Cano-Gauci D, Riordan J. Action of calcium antagonists on multidrug resistant cells. *Biochem Pharmacol* 1987;36:2115-2123.
46. Nygren P, Larsson R, Gruber A, et al. Doxorubicin selected multidrug-resistant small cell lung cancer cell lines characterized by elevated cytoplasmic Ca<sup>2+</sup> and resistance modulation by verapamil in absence of p-glycoprotein overexpression. *Br J Cancer* 1991;64:1011-1018.
47. Bisset D, Kerr D, Cassidy J, et al. Phase I and Pharmacokinetic study of D-verapamil and doxorubicin. *Br J Cancer* 1991;64:1168-1171.
48. Morrow C, Cowan K. Multidrug resistance associated with altered topoisomerase II activity-topoisomerase II as target for rational drug design. *J Natl Cancer Inst USA* 1990;82:638-639.
49. Moscow J, Cowan K. Multidrug resistance. *J Natl Cancer Inst USA* 1988;80:14-20.
50. Kramer R, Zakher J, Kim G. Role of the glutathione redox cycle in acquired and de novo multidrug resistance. *Science* 1988;241:694-697.

# Pegfilgrastim en el tratamiento del linfoma no Hodgkin. Informe sobre cinco casos

## *Pegfilgrastim in the treatment of non-Hodgkin lymphoma five cases report*

Solís-Poblano Juan Carlos,<sup>1</sup> Comella-de Armas María de la Luz.<sup>2</sup>

### ▷ RESUMEN

**Antecedentes:** La neutropenia es una consecuencia grave inducida por la quimioterapia (QT) en el linfoma no Hodgkin; con frecuencia es motivo de hospitalización, complicaciones de tipo infeccioso, mayor uso de antibióticos y causa posible de muerte. Según la definición empleada en cada estudio, la neutropenia se registra entre 35% y 85% de los pacientes durante todos los ciclos de QT. Algunos estudios con pequeños tamaños muestrales han establecido la utilidad del factor estimulante de colonias de granulocitos para reducir los intervalos de quimioterapia.

**Informe de los casos:** Se informa sobre la experiencia con pegfilgrastim en cinco pacientes con linfoma no Hodgkin, para acelerar la recuperación de la neutropenia secundaria a la quimioterapia.

**Discusión:** La aplicación de pegfilgrastim resultó ser eficaz en la limitación de la neutropenia, como se estima en los resultados observados. Además, se documentó la seguridad del pegfilgrastim ya que sólo se observaron dos eventos de ostealgia y un evento de fiebre.

**Palabras clave:** filgrastim, linfoma no Hodgkin, neutropenia, tratamiento, México.

### ▷ ABSTRACT

**Background:** Neutropenia is a severe consequence secondary to chemotherapy of lymphoma non-Hodgkin. It results in hospitalization, complications as infections, more use of antibiotics and can produce mortality. Its frequency fluctuates from 35% to 85% during all cycles of chemotherapy according to several studies. Some small trials have established the utility of the granulocyte colony-stimulating factor to reduce intervals between cycles of chemotherapy.

**Case reports:** Five cases with neutropenia secondary to chemotherapy for the treatment of lymphoma non-Hodgkin treated with pegfilgrastim are reported.

**Discussion:** Pegfilgrastim was useful in the correction of neutropenia secondary to chemotherapy for lymphoma non-Hodgkin. Moreover, pegfilgrastim showed a good profile of security.

**Key words:** filgrastim; lymphoma, non-Hodgkin; leutropenia; therapeutics, México.

<sup>1</sup>Departamento de Hematología.  
<sup>2</sup>Jefatura de Medicina Interna.  
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio del Estado de Puebla (ISSSTEP). México.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Solís Poblano. Bvd. Díaz Ordaz 3906, Col. Anzures. Puebla, Pue. Teléfono: (222) 237 9880. Celular: 045 22 2393 8740. Correo electrónico: jchemato@yahoo.com

## ▷ INTRODUCCIÓN

El término linfoma hace referencia a un conjunto de tumores que se desarrollan en el sistema linfático (cáncer linfático), también conocidos como tumores sólidos hematológicos para diferenciarlos de las leucemias. La Organización Mundial de la Salud clasifica al linfoma en dos tipos según su origen celular, el linfoma más frecuente es conocido como linfoma no Hodgkin (LNH), donde predomina las células “B” y representa más de 90% de los casos.<sup>1</sup>

Como en otros tipos de cánceres, la incidencia del LNH se ha incrementado considerablemente en las últimas dos décadas, ocupando el quinto lugar dentro de las neoplasias más frecuentes en los Estados Unidos y se registran hasta 25 casos por cada 100 000 habitantes.<sup>2</sup> Constituye el tercer tipo de cáncer con mayor crecimiento en su frecuencia, después del melanoma y del cáncer de pulmón.

En México, el LNH constituye el tercer cáncer más común en el sexo masculino (7.1%) y el cuarto en el femenino (2.6%). Se ha constatado que en México también se ha incrementado la frecuencia del LNH.<sup>3</sup> Cabe señalar que si bien el LNH puede manifestarse en cualquier edad, su mayor incidencia es en la etapa productiva del individuo, en el 90% de los casos.<sup>4</sup>

El tratamiento del linfoma ha tenido un avance muy significativo en la última década; se ha observado que de ser una neoplasia con alta mortalidad, actualmente es un tipo de cáncer curable en una elevada proporción de pacientes. Para el caso particular del linfoma agresivo (el más común), hasta 80% de los casos son susceptibles de curación con las nuevas modalidades de tratamiento. La neutropenia es el principal efecto grave en el tratamiento con quimioterapia (QT) para el cáncer; con frecuencia requiere hospitalización y uso de antibióticos. También es causa de complicaciones de tipo infeccioso y puede causar la muerte. Según la definición empleada en cada

**Tabla 1.**

Cifras de leucocitos y neutrófilos de los pacientes antes del inicio de QT y después de cada ciclo.

Etapa	Leucocitos	Neutrófilos
Pre-QT	8.7 ± 2.14 (6.4-11.9)	6.5 ± 2.3 (4.7-9.9)
1er. ciclo de QT	7.7 ± 1.8 (5.6-9.6)	5.8 ± 1.6 (4.4-7.8)
2° ciclo de QT	14.2 ± 9.9 (6.7-25.6)	11.4 ± 9.2 (4.5-23.8)
3er. ciclo de QT	7.4 ± 1.7 (5.4-9.5)	5.3 ± 1.9 (3-7.4)
4° ciclo de QT	7.7 ± 4.8 (4.6-16.1)	5.9 ± 4.8 (2.9-14.4)
5° ciclo de QT	4.3 ± 1.8 (1.7-6.6)	3.7 ± 1.1 (2.8-5.1)
6° ciclo de QT	4.7 ± 1.1 (3.4-6.3)	2.4 ± 1.1 (0.7-3.1)
7° ciclo de QT	4.9 ± 2.1 (2.6-7.9)	3.4 ± 1.6 (1.5-5.3)

estudio, la neutropenia se registra en 35% a 85% de los pacientes durante todos los ciclos de QT. Algunos estudios con pequeños tamaños muestrales han establecido la utilidad del factor estimulante de colonias de granulocitos para reducir los intervalos de tratamiento con CHOP y con CEOP.<sup>5-7</sup>

*Pegfilgrastim:* El pegfilgrastim, filgrastim SD-01 o GSCF-SD01 (*Neulastim*®), es un factor estimulante pegilado de colonias de granulocitos de larga duración. Su mecanismo de acción es similar al del filgrastim, sin embargo, la conjugación de la citocina con una molécula ramificada de polietilenglicol (pegilación), incrementa significativamente su vida media terapéutica al reducir su depuración renal permitiendo su administración en dosis única tras cada ciclo de quimioterapia citotóxica para tumores malignos.<sup>8</sup>

Pegfilgrastim y filgrastim presentan el mismo mecanismo de acción, causan aumento marcado de los neutrófilos en la sangre periférica en 24 horas, con elevaciones mínimas de los monocitos y linfocitos. Al igual que filgrastim, los neutrófilos producidos en respuesta a pegfilgrastim funcionan normalmente o mejor como lo demuestran las pruebas de quimiotaxis y de función fagocítica.<sup>8</sup>

**Tabla 2.**

Cifras de leucocitos y neutrófilos de los pacientes en los días 0 y 7 de cada ciclo.

Ciclos	Leucocitos, promedio (intervalo)		Neutrófilos, promedio (intervalo)	
	Día 0	Día 7	Día 0	Día 7
1	7.7 ± 1.8 (5.6-9.6)	3.1 ± 2.7 (0.5-6.8)	5.8 ± 1.7 (4.4-7.8)	2.0 ± 2.1 (0.1-4.9)
2	14.2 ± 9.9 (6.7-25.6)	1.6 ± 0.6 (1.0-2.4)	11.4 ± 9.2 (4.5-23.8)	0.8 ± 0.5 (0.2-1.4)
3	7.4 ± 1.7 (5.4-9.5)	2.1 ± 1.9 (0.5-4.2)	5.3 ± 1.9 (3.0-7.4)	1.3 ± 1.6 (0.1-3.1)
4	7.7 ± 4.8 (4.6-16.1)	2.9 ± 2.5 (0.9-6.9)	5.9 ± 4.8 (2.9-14.4)	2.2 ± 2.6 (0-6.5)
5	4.3 ± 1.8 (1.7-6.6)	1.6 ± 0.9 (0.6-2.7)	3.7 ± 1.1 (2.5-5.1)	1.1 ± 0.9 (0.1-2.3)
6	4.7 ± 1.1 (3.4-6.3)	0.9 ± 0.3 (0.5-1.2)	2.4 ± 1.1 (0.7-3.1)	0.5 ± 0.3 (0.1-0.8)

**Tabla 3.**

Cifras de neutrófilos de los pacientes en los días 7 y 14 de cada ciclo.

Ciclo	Día 7	Día 14	p
1	2.0 ± 2.1	6.8 ± 2.9	< 0.05
2	0.7 ± 0.5	6.7 ± 3.7	< 0.05
3	1.3 ± 1.6	6.3 ± 2.4	< 0.05
4	2.2 ± 2.6	4.6 ± 0.4	NS
5	0.9	4.9 ± 1.9	< 0.05
6	0.5 ± 0.3	3.5 ± 0.9	< 0.05

### ▷ CASOS CLÍNICOS

Previa obtención de su respectivo consentimiento informado, se incluyeron cinco casos entre 18 y 65 años de edad con diagnóstico de LNH *de novo*, con una calificación, basados en la escala del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG, por sus siglas en inglés): bilirrubinas séricas totales menores o iguales a dos veces de aumento o más de dos veces arriba del límite superior normal; conteo absoluto de neutrófilos mayor a 20 000 células por milímetro cúbico. Se excluyó a los pacientes con compromiso de la médula ósea de más de 10%, cualquier condición pre-maligna, infecciones activas que requirieron terapias anti-infecciosas sistémicas, dentro de las 72 horas previas al inicio de la QT. Los pacientes recibieron pegfilgrastim mientras duró la QT.

El seguimiento de los casos se realizó hasta 28 días después de recibida la última dosis de pegfilgrastim; todos los pacientes recibieron dosis fijas de 6 mg de pegfilgrastim por vía subcutánea 24 horas después de la última dosis de QT. Se registró la temperatura oral a partir del día uno del ciclo, hasta el final del estudio y se monitorizó, con biometría hemática completa, los días uno, siete y 14 de cada ciclo de QT.

*Análisis estadístico:* Estadística descriptiva, prueba de los signos de Wilcoxon.

### ▷ RESULTADOS

Se estudiaron cinco pacientes con promedio de edad de  $49.8 \pm 8.6$  años; tres con diagnóstico de LNH subtipo difuso de células grandes y dos con LNH subtipo foliular. Las cifras de leucocitos y neutrófilos antes del

tratamiento y después de cada ciclo de QT se presentan en la **Tabla 1** y las cifras de leucocitos y neutrófilos los días cero y siete de cada ciclo, se muestran en la **Tabla 2**. En cada ciclo de QT se aplicó pegfilgrastim y se compararon las cifras de neutrófilos del día siete con las del día 14 de los siete ciclos de quimioterapia R-CHOP agrupados. Las cifras de neutrófilos se muestran en la **Tabla 3**, en la que se aprecia incremento estadísticamente significativo de estas células, posterior al empleo del pegfilgrastim.

Dentro de los eventos adversos, se observó dolor óseo en dos pacientes y un cuadro de infección de vías aéreas superiores que fueron de manejo sencillo.

### ▷ DISCUSIÓN

La aplicación de pegfilgrastim resultó ser eficaz en la limitación de la neutropenia, como se estima en los resultados observados en estos pacientes. Asimismo, el pegfilgrastim es seguro ya que sólo se observaron dos eventos de dolor óseo y un evento de fiebre secundario a infección respiratoria de vía aérea superior.

### REFERENCIAS

1. Rohatiner AZS, Lister TA. The clinical course of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:1-10.
2. Alexander DD, Mink PJ, Adam HO, et al. The non-Hodgkin lymphomas: A review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007;120:1-39.
3. Mohar A, Frias-Mendivil M, Suchil-Bernal L, et al. Descriptive epidemiology cancer in the National Cancer Institute of Mexico. *Salud Publica Mex* 1997;39:253-258.
4. Ignacio G, Martínez M, Martínez C, et al. Registro de linfomas: Diagnóstico de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), características clínicas de su presentación y distribución demográfica, durante el 2006. Dentro del Multicentric Hematology Study Group (MHSG). Congreso Anual de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la hematología, 2007.
5. Smith GM, Child JA, Cullen MH, et al. A phase I trial to assess the value of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (R-MeTHuG-CSF, filgrastim) in accelerating the dose rate of chemotherapy for intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). The Central Lymphoma Group. *Hematol Oncol* 1996;14:193-201.
6. Balzarotti M, Spina M, Sarina B, et al. Intensified CHOP regimen in aggressive lymphomas: maximal dose intensity and dose density of doxorubicin and cyclophosphamide. *Ann Oncol* 2002;13:1341-1346.
7. Pronzato P, Lionetto R, Botto F, et al. High-dose intensity cyclophosphamide, epirubicin, vincristine and prednisone by shortened intervals and granulocyte colony-stimulating factor in non-Hodgkin's lymphoma: a phase II study. *Br J Cancer* 1998;78:777-780.
8. Pegfilgrastim (Neulastim®). Información para prescribir. Roche, S.A. de C.V. Disponible en [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm\\_2k8/src/prods/42043.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm_2k8/src/prods/42043.htm) Consultado el 18 de Noviembre de 2009.

# Revisión de los factores pronósticos en melanoma de pene, a propósito de un caso

## *Review of the prognostic factors in melanoma of the penis, a report of a case*

Rico-Morlán Fabio José Luis,<sup>1</sup> Martínez-Macías Rogelio,<sup>2</sup> Barra-Martínez Rosalva,<sup>2</sup> Santiago-Vázquez Rocío Yunuen,<sup>3</sup> Castellanos-Hernández Juan Arturo,<sup>4</sup> Mojica-Uriostegui Armando.<sup>4</sup>

### ▷ RESUMEN

**Introducción:** El melanoma de la región genital se presenta en menos de 1% de la población de pacientes con diagnóstico de melanoma en cualquier sitio; en el pene sólo se han descrito 200 casos a nivel mundial, lo que corresponde a menos de 1% de las neoplasias del aparato genito-urinario.

**Objetivo:** Describir el caso de un paciente con melanoma de pene, hacer una revisión de la bibliografía sobre el pronóstico y recomendaciones actuales de tratamiento.

**Descripción del caso:** se trata de paciente masculino de 56 años de edad, sin antecedentes para la patología de base. El padecimiento actual lo inició tres meses previos a la fecha de la consulta, con aumento de coloración de la piel a nivel del surco balano-prepucial. Se decidió tomar biopsia, el resultado histopatológico fue de Melanoma Maligno Ulcerado, con zonas adyacentes de nevo melanocítico con reactividad citoplasmática intensa para S100, melanina A y HMB45. Clínicamente la lesión se encontraba hiperpigmentada, de 1 cm por 1 cm, localizada en el surco balano-prepucial; se encontraba ulcerada. El paciente fue operado el día tres de marzo de 2009.

### ▷ ABSTRACT

**Introduction:** Melanoma of the genital area is only less than 1% of the population of patients who are diagnosed with melanoma anywhere; just at penis have been 200 cases worldwide. In general the level of penile cancer accounts for less than 1% of neoplasms of genito-urinary apparatus.

**Objective:** To describe a case of a patient with melanoma of the penis, a review of the literature with current prognostic factors and treatment recommendations.

**Case description:** Male patient 56 years old with no history of pathology for the base. The present suffering is referred to previous 3 months increased coloration of the skin at the furrow-balan preputial biopsy is taken with RHP: Ulcer with Malignant Melanoma adjacent NEVO Melanocytic intense cytoplasmic reactivity for S100, melanin A, and HMB45. Clinically hyperpigmentada 1x1 cm lesion localized in the furrow-balan preputial ulcers. The patients were operated on 03 March 2009. Total penectomy was performed with bilateral superficial inguinal dissection with findings: localized melanoma of the penis in the left edge of the groove balan preputial 1x1 cm, left inguinal ganglion hyperpigmented metastatic characteristics. The pathology report was malignant melanomas of foreskin IV level of Clark

1Servicio de Oncología, Hospital Regional de Alta Especialidad "Bicentenario", Secretaría de Salud.

2Servicio de Tumores Mixtos, Unidad de Oncología. Hospital General de México.

3Servicio de Anestesiología Pediátrica, Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer. SESEQ.

4Servicio de Cirugía, Hospital General de Querétaro, SESEQ.

Correspondencia: Dr. Fabio José Luis Rico Morlán. Hospital Regional de Alta Especialidad "Bicentenario" HRAEV. Teléfono: 442 182 23 61. Correo electrónico: fabiorico@hotmail.com

El procedimiento fue penectomía parcial, con disección inguinal superficial bilateral. Los hallazgos quirúrgicos fueron: lesión dérmica de 1 cm por 1 cm, localizada en el borde lateral izquierdo del surco balano-prepucial, compatible con melanoma, ganglio inguinal izquierdo hiperpigmentado de características metastásicas. El informe de patología fue melanoma maligno de prepucio nivel IV de Clark y Breslow de 0.76, bordes quirúrgicos libres de lesión, metastasis en uno de 15 ganglios resecados. Se estadió como Melanoma de pene EC IIIC (T1b, N1b, M0).

**Conclusiones:** Los factores para pronóstico que se han identificado en los hombres con melanoma en pene, dependen directamente de la Etapa clínica, como la presencia de ganglios inguinales metastásicos y dependientes del tumor (tipo histológico, ulceración, índice de breslow, ploidia del DNA, invasión linfovascular). El manejo actual se basa en la clasificación pronóstica de Bracken-Diokno, que clasifica en tres tipos el melanoma de pene: Tipo I, enfermedad limitada a órgano; Tipo II, enfermedad con afección locoregional; Tipo III, enfermedad sistémica, con el consiguiente manejo determinado por cada tipo específico.

**Palabras clave:** melanoma de pene, factores pronósticos, México.

and 0.76 OF Breslow, surgical borders injury free Metastasis in gl 1 15 resected. Melanoma was as penile EC IIIC (T1b, N1b, M0).

**Conclusions:** The prognostic factors have been identified in men with penile melanoma depend directly on the clinical stage and the presence of inguinal node metastases, as well as dependent tumor (histological type, ulceration, Breslow index, DNA ploidy, invasion lymphovascular). The current management is based on the classification of Bracken-Diokno predicts that classified in 3 types of melanoma of the penis: Type I disease confined to body condition; type II, locoregional disease; type III, systemic disease, thus determined for each management type specific.

**Keywords:** melanoma penis, prognostic factors, Mexico.

## ► INTRODUCCIÓN

El Melanoma Maligno (MM), primariamente originado en el pene es una entidad extremadamente rara de la cual sólo se han descrito cerca de 200 casos. El origen del melanoma en este sitio proviene de membranas mucosas, enfermedad extremadamente rara, representa menos de 4% de todos los melanomas; la mayor parte de los mismos se localizan en cabeza y cuello (55%), órganos genitales femeninos (18%), región anorrectal (24%) y tracto urinario (3%).<sup>1</sup>

Los melanomas localizados en el tracto genital masculino representan menos de 1% de la totalidad de los mismos. La principal localización es en el glande (55%), seguido del prepucio (28%) y la uretra distal, con predominio en la fosa navicular y el meato uretral (8%).<sup>2,3</sup> La mayoría de los casos publicados de melanoma maligno

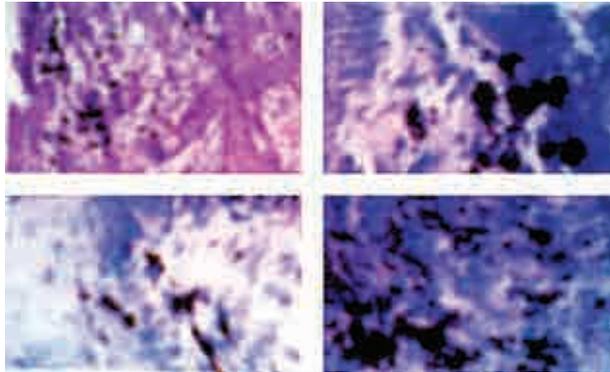
de pene, corresponden a pacientes de la sexta y séptima década de la vida.<sup>4</sup> La mayoría de los melanomas, al momento del diagnóstico, están en fase de crecimiento vertical, con un grosor promedio de 1.5 mm.<sup>5</sup>

Las células tumorales que originan los melanomas cutáneos, se derivan de los melanocitos de la cresta neural dentro de la capa basal de la epidermis, es por ello que es extremadamente rara su presencia en mucosas. Estas lesiones malignas de origen neuroectodérmico pueden desarrollarse a partir de un nevo de transición o compuesto de ciertos nevos melanocíticos congénitos o bien de novo en los melanocitos epidérmicos de la capa basal del epitelio escamoso.<sup>6</sup>

El melanoma de pene origina metástasis precozmente a ganglios linfáticos (40%) en el momento del diagnóstico, según la mayoría de las series, así como a distancia (hígado, pulmón, hueso y cerebro).<sup>7</sup>

**Figura 1.**

Microfotografía donde se observa *melanoma maligno ulcerado con zonas adyacentes de nevo melanocítico*. Reacción de Inmunohistoquímica con presencia de reactividad citoplasmática intensa para S100, Melanina A y HMB45.



## ▷ OBJETIVO

Describir el caso de un paciente con melanoma de pene tratado quirúrgicamente con cirugía radical. Se revisan los factores pronóstico y manejo quirúrgico de acuerdo a los reportes de la bibliografía médica, a nivel mundial.

## ▷ MÉTODOS

Se revisa el caso de un paciente con melanoma de pene que fue atendido en la unidad de oncología del servicio de Cirugía del Hospital General de Querétaro, SESEQ. Los datos clínicos se obtuvieron del expediente clínico. Además, se analizó la bibliografía médica mundial publicada sobre los factores pronósticos y manejo quirúrgico, usando las bases de datos *Medline* y *PubMed*.

## ▷ PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de paciente masculino de 56 años de edad, campesino, proveniente de medio socio cultural bajo, antecedentes oncológicos positivos para melanoma maligno plantar en el padre, antecedente de alcoholismo y tabaquismo crónico, sin ningún otro antecedente de importancia para la patología actual.

El padecimiento actual lo inició tres meses previos a su ingreso, con aumento de coloración de la piel a nivel del surco balano prepucial, y presencia de prurito, así como polaquiuria y disuria. Acudió con facultativo quien proporcionó manejo médico sin mejoría aparente, por lo que decidió acudir al Centro de Salud, donde le realizaron biopsia incisional. El informe histopatológico

fue de: Melanoma maligno ulcerado, con zonas adyacentes de nevo melanocítico, con presencia de reactividad citoplasmática intensa para S100, Melanina A y HMB45 (**Figura 1**).

Se refirió a la unidad para ser evaluado. En la Exploración Física presentó ECOG 1, cabeza y cuello sin alteraciones, cardiopulmonar normal, abdomen plano, peristalsis sin alteraciones. En la región genital presentaba una lesión hiperpigmentada, de 1 cm por 1 cm, localizada en el surco balano-prepucial, ulcerada. Las regiones inguinales negativas a la palpación; el resto de la exploración física, no mostró más alteraciones (**Figuras 2 y 3**). Se le solicitaron estudios de laboratorio, así como tele de tórax, los cuales fueron normales. La tomografía computarizada abdomino-pélvica no mostró evidencia de enfermedad metastásica ganglionar o hepática. El paciente se programó para tratamiento quirúrgico el 3 de marzo de 2009. Se le realizó penectomía parcial, con disección inguinal superficial bilareral. Los hallazgos fueron: Lesión dérmica compatible con melanoma de pene, localizada en el borde lateral izquierdo del surco balano prepucial de 1 cm por 1 cm; ganglio inguinal izquierdo hiperpigmentado de características metastásicas en región inguinal izquierda (**Figura 4**). Se colocó drenaje a succión cerrada en ambas regiones inguinales; la evolución posoperatoria fue adecuada y egresó al segundo día.

En el postoperatorio temprano, presentó linfocele en la región inguinal izquierda, que se resolvió con drenaje en forma ambulatoria, sin complicaciones tardías (**Figura 5**).

El reporte histopatológico fue: Melanoma maligno de prepucio, nivel IV de Clark y Breslow, de 0.76, en fase de crecimiento vertical, con bordes quirúrgicos libres de tumoración. Metástasis en un ganglio linfático de siete resecados del lado izquierdo e hiperplasia folicular en seis ganglios resecados del lado derecho.

El paciente se estadificó como Melanoma de pene EC IIIC (T1b, N1b, M0), por lo que recibió tratamiento adyuvante con base en radioterapia por ganglio metastásico; además de interferón alfa por vía sistémica. La evolución fue adecuada y actualmente se encuentra en control, sin evidencia de actividad tumoral.

## ▷ DISCUSIÓN

El primer caso publicado de melanoma de pene fue realizado por Muchison en 1859, y el primer caso de melanoma uretral fue descrito por Tirell en 1871.<sup>8</sup> En los últimos 40 años, se han publicado algunas revisiones de melanoma de pene; sin embargo, una de las series más extensas es la publicada por Kokotas conformada por 13

**Figura 2.**

Imagen de lesión a nivel de surco balano-prepucial.



**Figura 3.**

Imagen de acercamiento donde se aprecia lesión úlcero destructiva en el surco balano-prepucial.



casos a lo largo de 30 años. Fue publicada en 1981 y la localización que predominó fue en la uretra distal: 45% de los casos.<sup>9</sup>

La incidencia del melanoma se ha incrementado significativamente en las últimas dos décadas; así mismo la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años, se ha incrementado en un 85% aproximadamente.<sup>2</sup> Sin embargo, el melanoma originado en mucosas continua siendo el subtipo de melanomas con peor pronóstico. Los casos de melanoma en región del pene, publicados en la literatura constituyen un grupo pequeño por su escasez. La descripción de los casos no incluye el manejo general de paciente con melanoma de pene; sólo consideran la necesidad de realizar algún manejo terapéutico mucho más agresivo de los melanomas en esta localización.<sup>1</sup>

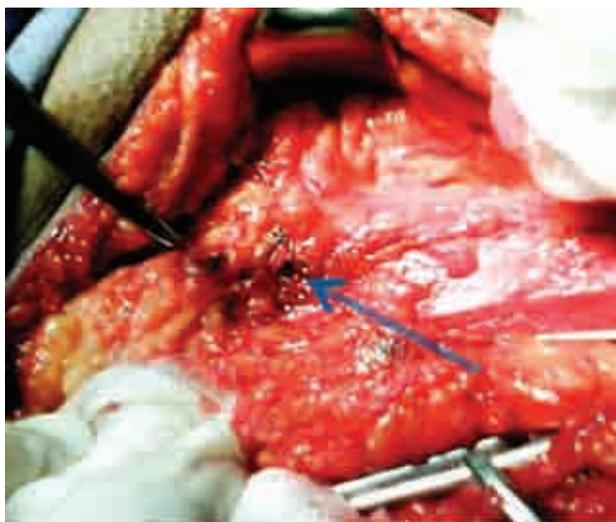
La mayor parte de los casos de melanoma de pene se presentan en pacientes de la sexta y séptima década de la vida, como el caso presentado. En el momento del diagnóstico, la mayor parte de los melanomas se presentan en su fase de crecimiento vertical con una invasión promedio de 1.5 mm.<sup>4</sup>

La clasificación clínica-terapéutica propuesta por *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* para los tumores de pene no es aplicable para los melanomas en este órgano, por su biología tumoral agresiva. Ante esta situación Bracken-Diokno propusieron la clasificación más utilizada en la actualidad para melanomas de pene. Esta los clasifica en: Estadio I (lesión confinada a pene) manejada con penectomía parcial y la realización de linfadenectomía bilateral o linfadenectomía del ganglio centinela, sin ningún otro tipo de tratamiento complementario. Los estadios II con ganglios linfáticos positivos y III con metástasis a distancia, precisarán de otro tipo de tratamiento complementario, como radio, quimio o inmunoterapia, de acuerdo a los protocolos establecidos.<sup>10,11</sup>

Una de las series más grandes de melanoma de pene es la publicada por Stillwell, incluyó 11 pacientes en un periodo de 66 años;<sup>11</sup> describe en seis casos (45%) la presencia de un periodo libre de enfermedad durante cinco años posterior a la realización de penectomía total. Tres pacientes con escisión local y dos pacientes con penectomía distal parcial; todos los pacientes con lesiones

**Figura 4.**

Imagen de la linfadenectomía inguinal donde se aprecia ganglio inguinal con el característico cambio de coloración negro-azulado en caso de metástasis ganglionares por melanoma.



**Figura 5.**

Estado del paciente en el posoperatorio por penectomía parcial y linfadenectomía inguinal bilateral.



menores de 2.5 cm, se encontraron libres de enfermedad a los cinco años.

Sánchez-Ortiz, en un periodo de 38 años, publicó un total de diez casos, de los cuales cinco se localizaron en el glande, tres en el cuerpo del pene y dos en la uretra distal.<sup>3</sup> El intervalo libre de enfermedad a los cinco años fue de 60%, con recurrencia en cuatro pacientes, de los cuales un caso presentó recurrencia sistémica importante con enfermedad metastásica en columna, así como en sistema nervioso central. En éste estudio se identificó una fuerte correlación entre el estadio patológico del tumor y el periodo libre de enfermedad. Los siete pacientes con estadio T2 o menor, presentaron supervivencia libre de enfermedad de 86%, los tres pacientes con estadio T3 o mayor, presentaron una supervivencia libre de enfermedad de 0%.

La linfadenectomía regional en melanomas cutáneos ha sido recomendada cuando hay metástasis ganglionares clínicamente demostrables y para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de la terapia sistémica adyuvante, este tipo de resección se llama disección terapéutica. Recientemente se ha demostrado la utilidad de la linfadenectomía regional selectiva. Este procedimiento se basa en una técnica de mapeo linfático intraoperatorio y en la identificación del llamado ganglio centinela.

Las recomendaciones actuales para el uso del ganglio centinela son en los casos con melanoma de 1 mm a 4 mm de grosor y ganglios clínicamente negativos.<sup>12</sup>

El pronóstico se ensombrece en los casos en que la localización anatómica impide una cirugía con márgenes generosos, con el consiguiente aumento de la recurrencia debido a la rica vascularización y el drenaje linfático que determinan una temprana diseminación.<sup>13</sup>

Los factores pronósticos para la sobrevida, el riesgo de metástasis y el riesgo de recurrencia que han sido identificados incluyen:<sup>6,12,14</sup>

1. Aspectos anatómicos:
  - Localización de la lesión (glande , cuerpo)
  - Metástasis inguinales
2. Características del tumor:
  - Angioinvasión
  - Ploidia del DNA
  - Invasión del espacio linfovascular
  - Índice mitótico elevado
  - Tipo histológico
  - Amelanosis macroscópica
  - Grosor del Tumor
  - Ulceración

El manejo adyuvante en pacientes con melanoma de pene se recomienda en pacientes con estadio clínico III de acuerdo con la AJCC y en caso de estadios II de Bracken-Diokno, o bien en pacientes con factores de riesgo para la recurrencia, siendo el interferon, a dosis altas, el tratamiento estándar. En el caso de pacientes en etapas II con lesiones de profundidad mayor a 4 mm del tumor primario con o sin ulceración, son candidatos a tratamiento adyuvante.<sup>15</sup>

## ▷ CONCLUSIÓN

A pesar la publicación de múltiples factores pronósticos para melanoma, existen en la bibliografía mundial muy pocos estudios prospectivos que confirmen estadísticamente el impacto en la sobrevida de los pacientes con melanoma de pene, derivado de su baja incidencia de presentación. Con base en lo anterior, concluimos que los factores pronósticos de mayor impacto, son los determinados por la AJCC: grosor del tumor, ulceración, metástasis regionales y metástasis a distancia, además de tener en consideración a la clasificación clínica de Bracken-Diokno, que contribuye al manejo estandarizado de este tipo de pacientes.

## REFERENCIAS

1. Van Geel a, Den Bakker M, Kirkels W, et al. Prognosis of Primary Mucosal Penile Melanoma: A Series of 19 Dutch Patients and 47 Patients from the Literature. *Urology* 2007;70(1):143-147.
2. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review 1975–2003 (01-01-2003). Available at: <http://seer.cancer.gov/csr>. Acceso: septiembre 15, 2006.
3. Sánchez- Ortíz R, Huang SF, Tamboli P, et al: Melanoma of the penis, scrotum and male urethra: a 40-year single institution experience. *J Urol* 2005;173:1958–1965.
4. Demitsu T, Nagato H, Nishimaki K, et al: Melanoma in situ of the penis. *J Am Acad Dermatol* 2000;2:386–388.
5. Egberts F, Egberts JH, Schwarz T, et al. Kissing Melanoma or Kissing Nevus of the Penis? *Urology* 2007;69:e5–384.
6. Medina-Villaseñor EA, Hernández-Aten D, et al. Melanoma de Vulva, Revisión de los Factores Pronóstico. *GAMO* 2007;6:134-137.
7. Millán-Sagaste ML, Asensio-Llahoz LA, et al. Melanoma de Pene. *Acta Urológica de España* 2003;152-154.
8. Gross SD. *A System of Surgery*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders, 1882.
9. Kokotas NS, Kallis EG, and Fokitis PJ. Primary malignant melanoma of male urethra. *Urology* 18: 392–394, 1981.
10. Chabannes E, Wallerand H, Bernardini S, et al. Malignant penile melanoma. *Prog Urol* 2000 feb;10:101-105.
11. Still-Well TJ, ZIncke H, Gaffey TA, et al. Malignant melanoma of the penis. *J Urol* 1998;140:72-75.
12. Padilla LR, Alfeiran RA, León E, Barra MR, et al. Manejo de los relevos linfáticos y determinación del ganglio centinela en melanoma. *GAMO* 2005; 1(S2):20-23.
13. Larsson KB, Shaw HM, Thompson JF, et al. Primary mucosal and glans penis melanomas: the Sydney Melanoma Unit experience. *Aust N Z Surg* 1999;69:121-126.
14. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factores analysis of 17600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma stadind system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-3634.
15. Miller, Barnea, Karin, Leshem, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in the Diagnosis and Treatment of Multicentric Malignant Melanoma of the Penis. *IMAJ* 2006;8:292–293.



SMEO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.  
www.smeo.org.mx

## PREMIO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN ONCOLOGÍA 2010

### Convocatoria

La Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. consolida su compromiso al fomentar la Investigación de la oncología en sus diferentes modalidades terapéuticas. Para tal efecto, se establece el presente premio, como estímulo y reconocimiento para los Investigadores en México.

#### Categorías

Los trabajos aceptados participarán en una de las siguientes áreas de Investigación:

- Cirugía Oncológica
- Radioterapia
- Oncología Médica
- Oncología Pediátrica
- Ginecología Oncológica

1. Cada participante deberá seleccionar el área en donde concursará su trabajo.
2. El jurado designado por la Sociedad Mexicana de Oncología, estará conformado por personalidades de reconocido prestigio académico y científico en cada una de las áreas.
3. Las decisiones del Jurado serán inapelables.
4. La Sociedad Mexicana de Oncología, comunicará el dictamen **el viernes 24 de septiembre del 2010** en forma escrita a los participantes.
5. La premiación se llevara a cabo durante el XXVIII Congreso Nacional de Oncología a realizarse del 27 al 30 de Octubre del 2010, en el Hotel Fiesta Americana Coral Beach, Cancún.

#### Bases

1. Podrá concursar cualquier profesional de la salud o investigador nacional o extranjero residente en México que haya realizado su trabajo en Instituciones nacionales, ya sean públicas o privadas.
2. Sólo podrá concursar un candidato y su equipo en un área.
3. No participarán trabajos de investigación promovidos o patrocinados por la Industria Farmacéutica.
4. Los miembros del jurado no podrán ser autores ni coautores de los trabajos de Investigación participantes de su misma categoría.
5. La Sociedad Mexicana de Oncología se reservará el derecho de publicar los resúmenes en las memorias del XXVIII Congreso Nacional de Oncología del 2010.
6. El autor deberá inscribirse al XXVIII Congreso Nacional de Oncología 2010, a fin de presentar su trabajo.
7. Los trabajos podrán ser publicados en la Revista Gaceta Mexicana de Oncología, reciban o no el premio. No se devolverán originales.
8. Los puntos no previstos en esta convocatoria, serán resueltos por la Mesa Directiva de la Sociedad Mexicana de Oncología.

### Requisitos

1. Los trabajos deberán ser originales e inéditos.
2. Deberán presentarse en español in extenso, de acuerdo con el contenido y secuencia de los formatos convencionales para publicar en revistas médicas con indexación internacional (un original con cinco copias y en CD).
3. El texto del trabajo deberá ser anónimo, sin nombre de autores o referencias bibliográficas personalizadas, o nombre de la Institución donde se llevó a cabo.
4. Enviar bajo seudónimo, anexando en un sobre cerrado la siguiente Información:
  - Nombre completo, grado académico y posición institucional del investigador y colaboradores.
  - Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del investigador.
  - Lugar donde se labora, teléfono, fax y correo electrónico.
  - Lugar donde se llevó a cabo la investigación participante.
5. Todos los trabajos deberán haber sido aprobados por los Comités de Investigación y/o Ética correspondientes, en los casos que haya lugar.
6. El trabajo deberá ir acompañado por la solicitud de inscripción, en el formato proporcionado por la Sociedad Mexicana de Oncología, el cual se podrá obtener:
  - En la página electrónica de la Sociedad Mexicana de Oncología o solicitándola directamente en la sede de la Sociedad Mexicana de Oncología.
7. Los trabajos deberán enviarse a:  
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.  
Tuxpan No. 59 PH Col. Roma Sur C.P. 06760 México; D.F.  
smeo@prodigy.net.mx
8. La recepción de los trabajos quedará abierta desde el momento en que se publique la convocatoria, hasta **el jueves 22 de Julio del 2010**, a las 16:00 hrs.
9. No participarán los trabajos que no cumplan con las bases y los requisitos de la presente convocatoria.

### Premiación

1. Sólo habrá un primer lugar para cada área.
2. El premio será de:
  - \$20,000 M.N. para cada área.
  - Diploma para el autor.
  - Constancia para el autor y coautores.
  - Se otorgará un diploma de reconocimiento a las Instituciones donde se realizaron los trabajos ganadores.
3. El premio podrá ser declarado desierto en cualquier área, si a juicio del jurado ningún trabajo reúne los estándares de calidad requeridos.



SM<sub>e</sub>O

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.  
www.smeo.org.mx

## PREMIO DE INVESTIGACIÓN EN ONCOLOGÍA PARA MÉDICOS RESIDENTES 2010

### Convocatoria

La Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. con el objeto de fomentar el interés por la investigación, como parte del proceso de preparación del Médico residente, establece el Premio al mejor trabajo de investigación en las diferentes áreas de la oncología (Cirugía Oncológica, Radioterapia, Oncología Médica, Oncología Pediátrica y Ginecología Oncológica)

#### Categorías

Los trabajos aceptados participarán en una de las siguientes áreas:

- Investigación Básica
  - Investigación Clínica
1. Cada participante deberá seleccionar el área en donde concursará su trabajo.
  2. El jurado designado por la Sociedad Mexicana de Oncología, estará conformado por personalidades de reconocido prestigio académico y científico en cada una de las áreas.
  3. Las decisiones del Jurado serán inapelables.
  4. La Sociedad Mexicana de Oncología, comunicará el dictamen **el viernes 24 de septiembre del 2010** en forma escrita a los participantes.
  5. La premiación se llevara a cabo durante el XXVIII Congreso Nacional de Oncología a realizarse del 27 al 30 de Octubre del 2010, en el Hotel Fiesta Americana Coral Beach, Cancún.

#### Bases

1. Podrá concursar cualquier Médico Residente en Oncología que pertenezca a una Institución del Sector Salud de México, con programa académico avalado por una Universidad reconocida.
2. Sólo podrá concursar un candidato y su equipo en un área.
3. No participarán trabajos de investigación promovidos o patrocinados por la Industria Farmacéutica.
4. Los miembros del jurado no podrán ser autores ni coautores de los trabajos de Investigación participantes de su misma categoría.
5. La Sociedad Mexicana de Oncología se reservará el derecho de publicar los resúmenes en las memorias del XXVIII Congreso Nacional de Oncología del 2010.
6. El autor deberá inscribirse al XXVIII Congreso Nacional de Oncología del 2010 a fin de presentar su trabajo.
7. Los trabajos podrán ser publicados en la Revista Gaceta Mexicana de Oncología, reciban o no el premio. No se devolverán originales.
8. Los puntos no previstos en esta convocatoria, serán resueltos por la Mesa Directiva de la Sociedad Mexicana de Oncología.

#### Requisitos

1. Los trabajos deberán ser originales e inéditos.
2. El autor deberá enviar una carta constancia de la Jefatura de Enseñanza de su respectiva Institución que avale que está cursando la especialidad en oncología.
3. Deberán presentarse en español in extenso, de acuerdo con el contenido y secuencia de los formatos convencionales para publicar en revistas médicas con indexación internacional (un original con cinco copias y CD).
4. El texto del trabajo deberá ser anónimo, sin nombre de autores o referencias bibliográficas personalizadas, o nombre de la Institución donde se llevó a cabo.
5. Enviar bajo seudónimo, anexando en un sobre cerrado la siguiente Información:
  - Nombre completo, grado académico y posición institucional del investigador y colaboradores.

- Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del investigador.
  - Lugar donde se labora, teléfono, fax y correo electrónico.
  - Lugar donde se llevó a cabo la investigación participante.
6. Todos los trabajos deberán haber sido aprobados por los Comités de Investigación y/o Ética correspondientes, en los casos que haya lugar.
  7. El trabajo deberá ir acompañado por la solicitud de inscripción, en el formato proporcionado por la Sociedad Mexicana de Oncología, el cual podrá encontrar:
    - En la página electrónica de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.
    - Solicitándola directamente en la sede de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.
  8. Los trabajos deberán enviarse a la:  
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.  
Tuxpan No. 59 PH Col. Roma Sur  
C.P. 06760 México; D.F.  
smeo@prodigy.net.mx
  9. La recepción de los trabajos quedará abierta desde el momento en que se publique la convocatoria, hasta **el jueves 22 de Julio del 2010**, a las 16:00 hrs.
  10. No participarán los trabajos que no cumplan con las bases y los requisitos de la presente convocatoria.

#### Premiación

1. Sólo habrá un primer lugar para ambas áreas.
2. El premio será de:
  - Una beca completa (inscripción, transportación aérea, hospedaje y alimentos) para asistir a un congreso de la especialidad internacional en el extranjero.
  - Diploma para el autor.
  - Constancia para el autor y coautores.
  - Se otorgará un diploma de reconocimiento a la Institución donde se realizó el trabajo ganador.
3. El premio podrá ser declarado desierto en cualquier área, si a juicio del jurado ningún trabajo reúne los estándares de calidad requeridos.



**SMeO**

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.  
www.smeo.org.mx

## PREMIO BRISTOL A LA INVESTIGACIÓN EN CÁNCER DE MAMA AVANZADO 2010

### Convocatoria

Se invita a la comunidad médica de la SMeO a participar en esta convocatoria con el fin de fomentar la investigación en Oncología en el área del cáncer de mama avanzado (localmente avanzado y/o metastásico).

#### Bases

1. La SMeO seleccionará un jurado conformado por personalidades de reconocido prestigio académico y científico en el área de cáncer de mama, y su decisión será inapelable.
2. Los miembros del jurado no podrán ser autores o coautores de los trabajos de investigación participantes en esta convocatoria.
3. La SMeO comunicará el dictamen en **el viernes 24 de septiembre del 2010** fecha en forma escrita a los participantes.
4. La premiación se llevará a cabo durante el XXVIII Congreso Nacional de Oncología a realizarse en la Ciudad de Cancún, Quintana Roo del 27 al 30 de octubre del 2010.
5. Podrá concursar cualquier profesional de la salud o investigador nacional o extranjero en México que haya realizado su trabajo en Instituciones Nacionales, ya sean públicas o privadas.
6. Cada autor y su grupo podrán participar con sólo un trabajo.
7. No podrán participar trabajos de investigación promovidos o patrocinados por la industria farmacéutica.
8. La SMeO se reservará el derecho de publicar los resúmenes de los trabajos enviados en las memorias del Congreso.
9. Los trabajos podrán ser enviados a la revista GAMO para su posible publicación si lo desean los autores, reciban o no alguno de los premios. No se devolverán originales.
10. Los puntos no previstos en esta convocatoria serán resueltos por la Mesa Directiva de la SMeO.

#### Requisitos

1. Los trabajos deberán ser originales e inéditos.
2. Los trabajos deberán pertenecer al área de cáncer de mama localmente avanzado o metastático. Podrán ser básicos o clínicos.
3. Deberán presentarse en español in extenso, de acuerdo con el contenido y la secuencia de los formatos convencionales para publicar en revistas médicas con indexación internacional (un original con 5 copias y en CD o USB).
4. El texto del trabajo deberá ser anónimo, sin nombre de autores o referencias bibliográficas personalizadas o nombre de la Institución donde se llevó a cabo.
5. Enviar bajo seudónimo, anexando en un sobre cerrado la siguiente información:
  - Nombre completo, grado académico y posición institucional del Investigador y colaboradores.
  - Dirección, teléfono, fax y correo electrónico de investigador.
  - Lugar donde se labora, teléfono, fax y correo electrónico.
  - Lugar donde se llevó a cabo la investigación.
6. Todos los trabajos deberán haber sido aprobados por los Comités de Investigación y/o ética correspondientes, en los casos que haya lugar.
7. El trabajo deberá ir acompañado por la solicitud de inscripción, en la forma proporcionada por la SMeO
8. Los trabajos deberán enviarse a la :  
Sociedad Mexicana de Oncología, SA  
Tuxpan No.59 PH  
Col. Roma Sur  
CP 06760, México, DF

9. La recepción de los trabajos quedará abierta desde el momento en que se publique la convocatoria, hasta **el jueves 22 de Julio del 2010**, a las 16:00 hrs.
10. No participarán los trabajos que no cumplan con las bases y los requisitos de la presente convocatoria.

#### Premiación

1. Habrá 3 lugares.
2. Primer lugar consistirá de 40,000 pesos para el autor, diploma para el autor, constancia para el autor y coautores y diploma de reconocimiento a la Institución o Instituciones en donde se realizó el trabajo ganador.
3. Segundo lugar consistirá de 25,000 pesos para el autor, diploma para el autor, constancia para el autor y coautores y diploma de reconocimiento a la Institución o Instituciones en donde se realizó el trabajo ganador.
4. Tercer lugar consistirá de 15,000 pesos para el autor, diploma para el autor, constancia para el autor y coautores y diploma de reconocimiento a la Institución o Instituciones en donde se realizó el trabajo ganador.
5. Alguno o todos los premios podrán ser declarados desiertos si a juicio del jurado ningún trabajo reúne los estándares de calidad requeridos.



SM<sub>e</sub>O

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## NORMAS PARA LOS AUTORES

1. La Gaceta Mexicana de Oncología publica artículos en español de autores nacionales o extranjeros, previamente aprobados por el Comité Editorial de la Sociedad Mexicana de Oncología.
2. Los artículos podrán ser enviados al correo electrónico [smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx) o directamente a la oficina de la gaceta. En este caso se entregará en original impreso del manuscrito y dos copias fotostáticas, así como archivo electrónico en CD marcado con nombre del trabajo y software utilizado. En ambos casos deberá incluirse el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores en original), que aparece publicado en la propia gaceta, en el cual hace constar que el artículo es inédito.
3. **Conflictos de intereses.** Los autores deben declarar en el manuscrito, cualquier tipo de relaciones económicas o de otra naturaleza que puedan haber influido en la realización del proyecto y en la preparación del manuscrito para su publicación.
4. El texto debe elaborarse en computadora, a doble espacio, margen de 2.5 cm por lado, fuente tipográfica Times New Roman a tamaño de 12 puntos.
5. La extensión máxima de los trabajos es: editorial: 5 cuartillas y 5 referencias; artículo original: 20 cuartillas hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; caso clínico: 10 cuartillas, hasta seis figuras y 30 referencias; artículo de revisión o monografía: 15 cuartillas, hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; artículo sobre historia de la medicina: 15 cuartillas, hasta 6 figuras y 45 referencias; carta al editor: 1 cuartilla, 1 figura, 1 cuadro y 5 referencias.

## EL MANUSCRITO COMPRENDE:

- 5.1 **Página frontal:** títulos en español e inglés y títulos cortos (máximo 8 palabras), nombre y apellidos del o los autores máximo seis, incluyendo el autor principal, institución de adscripción y cargo desempeñado, dirección postal completa (calle, colonia, delegación o municipio, estado, país y código postal), teléfono fijo (incluyendo

clave LADA), celular (solo para uso de la Gaceta) y fax, así como e-mail del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.

- 5.2 **Resúmenes** estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos son análogas a las partes del artículo (introducción, material y métodos, etc.). Cada resumen no debe exceder las 250 palabras.

- 5.3 **Palabras clave** en español e inglés (key words) conforme los términos aceptados en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas puede consultarse la dirección <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm>

- 5.4 **Texto del artículo** original integrado por las siguientes secciones:

- Introducción (antecedentes, objetivos e hipótesis)
- Material y métodos (aspectos éticos y pruebas estadísticas) o caso clínico (según corresponda)
- Resultados
- Discusión aspectos más importantes del trabajo)
- Conclusiones
- Agradecimientos
- Referencias
- Cuadros o figuras. Se utilizará el término figura para indicar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas y la palabra cuadro para citar indistintamente cuadros y tablas.

6. Cada hoja del escrito debe llevar en el ángulo superior izquierdo el apellido paterno e iniciales del segundo apellido y del nombre del primer autor, y en el ángulo superior derecho la numeración de las cuartillas (v.gr.:1/20, 2/20...).
7. Cada trabajo debe acompañarse de 3 juegos de las ilustraciones o fotografías correspondientes (al ser entregado en la oficina de la gaceta). Los esquemas deben dibujarse profesionalmente y entregarse en original o versión electrónica en el formato original en que fueron elaborados (v.gr.: PowerPoint o Word).

8. Es conveniente anexar fotografías clínicas en color siempre que se disponga de ellas. cada fotografía impresa llevará al reverso una etiqueta que indique el número, posición de la imagen, título del trabajo y nombre del autor principal. Cuando se anexen fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:
  - El formato debe ser TIFF o JPG (JPEG)
  - Solo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, las imágenes deben reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.
  - La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías son obtenidas directamente de cámara digital, la indicación debe ser «alta resolución».
9. Se debe señalar en el texto el lugar donde se incluirán las imágenes.
10. Dentro del archivo de texto deben aparecer los cuadros y pies de figura; las ilustraciones, esquemas y fotografías deben ir en archivos individuales.
11. Cuando los cuadros o figuras sean obtenidos de otra publicación deberá entregarse carta de autorización de la editorial que los publicó o del titular de los derechos de autor.
12. Para las notas al pie de página se deben utilizar símbolos convencionales. Las siglas o abreviaturas se especificarán también en los pies de los cuadros/figuras, no obstante haber sido mencionadas en el texto.
13. Las referencias deben numerarse progresivamente según aparezcan en el Texto, en estricto orden cronológico ascendente; el número correspondiente deberá registrarse utilizando superíndices. Deben omitirse las comunicaciones personales y se anotará “en prensa” cuando un trabajo ha sido aceptado para publicación en alguna revista; en caso contrario referirlo como “observación no publicada”. No usar la opción automática para la numeración.
14. Cuando los autores de las referencias son seis o menos deben anotarse todos; cuando son siete o más se indican los seis primeros seguidos de “y cols” o “et al”.
15. Las referencias deberán ser incluidas según las normas de Vancouver vigentes.

#### ALGUNOS EJEMPLOS DE REFERENCIAS:

##### Publicación periódica:

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

##### Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4 th ed. St Louis, MO: Mosby; 2002; p. 210-221.

##### Capítulo de libro:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Volgestein B, Kinzler KW, editores. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill;2002. p. 93-113.

##### Base de datos o sistemas de recuperación en internet:

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996. [Consultado en 2007, febrero 1]. Disponible en <http://www.folkmed.ucla.edu/>

##### Artículos de revistas en internet:

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006 Jul 4;145(1):62-69. Disponible en <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

##### Información obtenida en un sitio de internet:

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource Page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1. [Actualizado en 2006, Jul 8; consultado en 2007, Feb 23]. Disponible en <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

Para información complementaria de estas normas para los autores, se recomienda consultar la última versión de *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* (octubre 2008), del *International Committee of Medical Journals Editors*, en las direcciones electrónicas:  
[www.icmje.org](http://www.icmje.org);  
[www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

16. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal con un anexo explicando el motivo.
17. *La Gaceta Mexicana de Oncología* enviará al autor principal 10 ejemplares del número donde aparecerá su artículo.
18. Los trabajos que se envíen por correo o mensajería deberán ir en sobre dirigido a:

**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**  
**Editor en Jefe**

Gaceta Mexicana de Oncología  
Sociedad Mexicana de Oncología  
Tuxpan No. 59 PH  
Col. Roma

Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F.

Teléfonos: 5574 1454; 5574 0706

Fax: 5584 1273

E-mail: [smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx)



SMEO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## Guidelines for Authors

1. The Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO, Mexican Oncology Gazette) presents articles written in Spanish by Mexican and foreign authors. Published articles have been approved by the Editorial Committee of the Mexican Oncology Society.
2. Articles can be sent via e-mail to [smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx) or directly to the Gazette office. When sent to The Gazette office, you must include the original manuscript plus two Xerox copies, and the corresponding electronic document in CD, labeled with the article's title and an indication of the used software. In both cases, the format for copyright cession, original signed by all authors, must be included; this format is included in every issue of the Gazette and has a clause to declare that the article hasn't been published before.
3. Conflicts of interest. The authors should state in the manuscript, any kind of economic or other nature that may have influenced the implementation of the project and in preparing the manuscript for publication.
4. Text must be prepared by computer, using double-spaced typing, 2.5 cm margins in the four sides, in 12 points Times New Roman type.
5. Maximum lengths of the articles are: Editorials, 5 pages (1700 characters each one) and 5 bibliography references; original articles, 20 pages, and no more than 6 Figures and 45 references; clinical cases, 10 pages, and no more than 6 Figures, 6 Tables, and 30 references; monographs or bibliography revision articles, 15 pages, and no more than six Figures and 45 references; articles on Medicine History, 15 pages, and no more than 6 Figures and 45 references; letters to the Editor, 1 page, 1 Figure, 1 Table, and 5 references.

## AN ARTICLE INCLUDES:

- 5.1. Front page: Short titles in Spanish and English (maximum 8 words); name (or names) and complete surname of the author or authors (no more than 6 authors, including main author); name of the institution to which he (they) is (are) ascribed, specifying his (their) position in it; complete address (street, home or registered office number, community, municipality, city, country, ZIP code), phone number (including IDD or Country phone code), cell phone (to be used only by the Gazette office), and fax number, as well as the main or the corresponding author's e-mail address.
- 5.2. Abstract, written in both Spanish and English languages, with analogue paragraphs to each section of the article (Introduction, Material and Methods, and so on). The Abstract maximum length will be 250 words and will have no abbreviations or acronyms and references.
- 5.3. Key words, both in English and Spanish languages (Palabras clave), according to the terms established in MeSH (Medical Subject Headings); you will find such terms in <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm>
- 5.4. Text of the original article, including the following sections:
  - Introduction (history, objectives or goals, and hypothesis)
  - Material and methods (ethic issues and statistical tests) or clinical case (as needed) • Outcomes
  - Discussion (main features of the article) • Conclusions
  - Acknowledgments
  - References
  - Tables and/or Figures. The word *imagen* will refer to drawings, diagrams, photos or graphs, and the word *tabla* will be used for both numeric and text tables.
6. In all manuscript pages should be the main author's name and surname with the middle name initial (in Hispanic names, use whole name and first surname with second name initial), in the left superior angle; in the right superior angle should be page numbers (v.gr.: 1/20, 2/20...).
7. Every article must be sent with 3 copies of all Figures or photographs included (when delivered at the Gazette office). Diagrams should be professionally drawn and the originals presented in paper or in the computer program in which they have been prepared (v.gr. PowerPoint or Word).

8. It will be better to present color clinical photos, if available. All photos should be labeled on the back side, indicating Figure number, article name, image localization in the body of the article, and main author's name and surname. For electronic version of photos consider the following:
  - They should be presented in TIFF or JPG (JPEG) format
  - When real size is too large, present scale reductions; don't include photos that would need to be amplified, because of resolution losses.
  - Minimal acceptable resolution is 300 dpi. Digital photos should be done in high resolution and must weight no less than 1 Mega
9. In the text should be indicated the point where images will be included.
10. Text should include Tables and Figures foots, with Figures presented apart, in individual documents.
11. When Tables and Figures are reproduced from another publication, they must be accompanied by the corresponding written authorization to do so, obtained from the original editor or copyright owner.
12. Use conventional symbols for footnotes. Abbreviations and initials used should be explained at Tables/Figures foots, even if they are explained in the body text.
13. References should be progressively numbered, as they appear in the text; reference numbers should be in superscript form (with no parenthesis or brackets), after punctuation marks. Personal communications should be omitted, and the indication "in press" will be added when the quoted article has been accepted for publication; otherwise, the note will be "unpublished work". Don't use Word's automatic numbering system.
14. When there are six or less authors, all of them must be mentioned; when there are more than six authors, include the first six and add "et al" (in Spanish, "y cols.").
15. References should be presented according to in force Vancouver norms.

#### REFERENCES EXAMPLES:

##### **Regular publication:**

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

##### **Book:**

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4 th ed. St Louis, MO: Mosby; 2002; p. 210-221.

##### **Book chapter:**

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Volgestein B, Kinzler KW, Eds. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

##### **Data base or Internet data recuperation systems:**

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996. [Accessed in February 1, 2007]. Available in <http://www.folkmed.ucla.edu/>

##### **Magazine articles published in Internet:**

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006 July 4;145(1):62-69. Available in <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

##### **Information obtained from an Internet site:**

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource Page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1. [Updated in Jul 8, 2006; accessed in Feb 23, 2007]. Available in <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

For supplementary information on these authors' norms, it's recommended to consult the last version of Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (October 2008), by the International Committee of Medical Journals Editors, in these electronic addresses: [www.icmje.org](http://www.icmje.org); [www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

Html

16. If an article is not accepted, it will be returned to main author, with an adjunct letter explaining the reasons.
17. The Gaceta Mexicana de Oncología will deliver 5 copies of the issue where the article was published to main author.
18. Articles sent by mail or a messenger company should be in an envelope addressed to:

**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

*Editor en Jefe*

Gaceta Mexicana de Oncología  
Sociedad Mexicana de Oncología  
Tuxpan No. 59 PH  
Col. Roma

Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F.

Teléfonos: 5574 1454; 5574 0706

Fax: 5584 1273

E-mail: [smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx)

# Aceptación de cesión de la propiedad de los derechos de autor



(Este formato debe ser enviado con todos los manuscritos sometidos a consideración y debe ser firmado por todos los autores del mismo)

“Los autores que firman al calce están de acuerdo con transferir la propiedad de los derechos de autor del manuscrito titulado:

---

a la Sociedad Mexicana de Oncología, en el caso de que éste sea aceptado para su publicación. Los autores están de acuerdo también que, en caso aceptado, la Sociedad Mexicana de Oncología publique el artículo en un número subsiguiente de la Gaceta Mexicana de Oncología, así como en cualquier otro medio de difusión electrónica. Estos autores declaran que están enterados y de acuerdo con el orden de autoría señalado en el manuscrito original, que tuvieron una participación en el estudio como para responsabilizarse públicamente de él y que aprobaron la versión final del manuscrito enviado a la Gaceta Mexicana de Oncología. Estos autores aseguran que el trabajo sometido es original; que la información contenida, incluyendo Tablas, Imágenes y fotografías, no han sido publicadas previamente o está en consideración en otra publicación; que de ser publicado no se violarán derechos de autor o de propiedad de terceras personas y que en su contenido no constituye una violación a la privacidad de los individuos en estudio. Estos autores afirman que los protocolos de investigación con seres humanos o con animales recibieron aprobación de la(s) institución(es) donde se realizó el estudio”.

Autor responsable	(1) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
Otros Autores	(2) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(3) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(4) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(5) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(6) _____ (nombre completo)	_____ (firma)

Fecha: \_\_\_\_\_