

vol. **20**
01-02-07-04



ISSN 1390-0110

Esta publicación está listada en:
EXCERPTA MÉDICA-EMBASE
ÍNDICE LATINO AMERICANO
IMBIOMED
CICH-UNAM Periódico.
CON EL AVAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS
MÉDICAS DE LA UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL.

ONCOLOGÍA

ÓRGANO OFICIAL DE COMUNICACIÓN DE LA SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR SOLCA.



Vol. 20

Nº 3 - 4

Julio - DICIEMBRE 2010

CONTENIDO

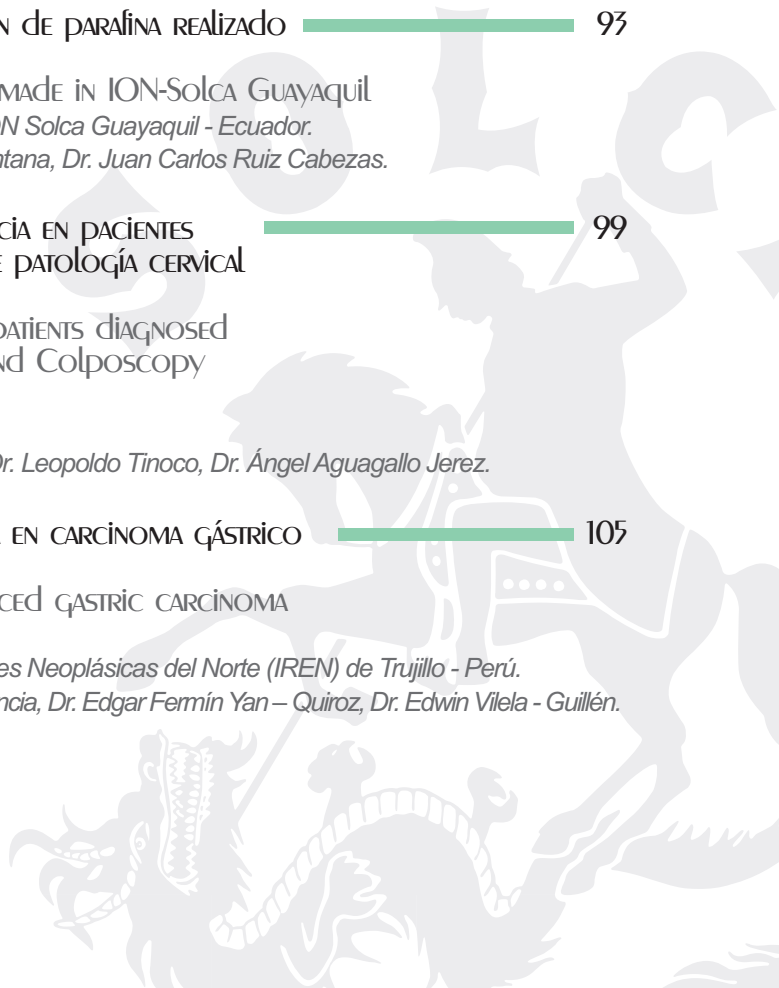
PÁGS.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED EN EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS — 77
GUEST VERSUS HOST DISEASE IN TRANSPLANTATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS
Servicio UTMO y medicina transfusional - Solca - Guayaquil.
Dra. Bella Maldonado Guerrero, Dra. Guadalupe Ruiz Cáceres, Dra. Seimoy Reyes Lainez,
Dra. Mayhua Lam Rodríguez, Dra. Sandra Maldonado Quimi.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- FRECUENCIA DEL POLIMORFISMO ILE462VAL CYP1A1 EN INDIVIDUOS DE LA POBLACIÓN ECUATORIANA AFECTOS CON CÁNCER DE MAMA — 85
FREQUENCY OF ILE462VAL CYP1A1 POLYMORPHISM IN INDIVIDUALS OF ECUADORIAN POPULATION AFFECTED WITH BREAST CANCER
Instituto de Investigaciones Biomédicas - Universidad de las Américas - Quito - Ecuador.
Escuela de Biología - Pontificia Universidad Católica del Ecuador - Quito - Ecuador.
Dr. César Paz-y-Miño, Biol. Catherine Carrera, Biol. Andrés López-Cortés, Biol. María José Muñoz,
Ing. Nadia Cumbal, Mtr. María Eugenia Sánchez.
- Tipificación de HPV EN CÁNCER DE CÉRVIX EN INCLUSIÓN DE PARAFINA REALIZADO EN ION-SOLCA GUAYAQUIL — 93
HPV TYPING IN CERVICAL CANCER IN PARAFFIN INCLUSION MADE IN ION-SOLCA GUAYAQUIL
Servicio de Ginecología, Cirugía y Laboratorio Clínico -ION Solca Guayaquil - Ecuador.
Dr. Carlos Marengo Baquerizo, Dr. Nery Rivadeneira Santana, Dr. Juan Carlos Ruiz Cabezas.
- EFICACIA DE LA CONIZACIÓN CERVICAL CON RADIOFRECUENCIA EN PACIENTES DIAGNOSTICADAS CON NIC II Y NIC III DEL SERVICIO DE PATOLOGÍA CERVICAL Y COLPOSCOPIA DE SOLCA QUITO (2003-2004) — 99
EFFICACY OF RADIOFREQUENCY CERVICAL CONIZATION IN PATIENTS DIAGNOSED WITH CIN II AND CIN III FROM CERVICAL PATHOLOGY AND COLPOSCOPY SERVICE SOLCA QUITO (2003-2004)
Servicio de Patología Cervical de Solca Quito - Ecuador.
Dr. William García Vargas, Dra. Gladys Alfaro Paredes, Dr. Leopoldo Tinoco, Dr. Ángel Aguagallo Jerez.
- FACTORES DE RIESGO DE MORBILIDAD POSTOPERATORIA EN CARCINOMA GÁSTRICO AVANZADO LUEGO DE LINFADENECTOMIA D2 — 105
RISK FACTORS FOR POSTOPERATIVE MORBIDITY IN ADVANCED GASTRIC CARCINOMA AFTER D2 LYMPHADENECTOMY
Servicio de Cirugía del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte (IREN) de Trujillo - Perú.
Dra. María Inés Quiroz Linares, Dr. Juan Alberto Díaz Plasencia, Dr. Edgar Fermín Yan - Quiroz, Dr. Edwin Vilela - Guillén.



CÁNCER NO MICROCÍTICO DE PULMÓN LOCALMENTE AVANZADO RESPUESTA DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES DEL INOR 2000-2008 CELL LUNG CANCER WITH NON-SMALL LOCALLY ADVANCED. RESPONSE TO NEOADJUVANT TREATMENT IN PATIENTS OF INOR 2000 - 2008 <i>Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología - La Habana - Cuba. Dr. Juan C. Collado, Dr. Fernando Areces, Dra. Nuria Mederos Alfonso.</i>	113
---	-----

QUIMIORRADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE LARINGE CHEMORADIOTHERAPY IN LARYNGEAL CANCER <i>Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología - La Habana - Cuba. Dr. José Ramón Díaz Martínez, Dr. Lisandro Vilas Martínez, Dr. Carlos M. Díaz Salas.</i>	123
---	-----

CASOS CLÍNICOS

TUMOR DE REGIÓN PINEAL EN PRESENTACIÓN FAMILIAR: A PROPÓSITO DE 2 CASOS CLÍNICOS PINEAL REGION TUMOR PRESENTATION IN THE FAMILY: A REPORT OF TWO CASES <i>Servicio de Neurocirugía - Solca - Guayaquil - Ecuador. Dr. César Chong Loor.</i>	129
---	-----

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1R-E O ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN: REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1R-E OR VON RECKLINGHAUSEN'S DISEASE: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW <i>Departamento de triaje - Solca - Machala - Ecuador. Dr. Roberto Bermeo, Dra. Blanky Molina, Dra. Narcisa Bermejo.</i>	135
---	-----

METÁSTASIS ÓSEAS COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE UN CARCINOMA GÁSTRICO GASTRIC CARCINOMA PRESENTING WITH EXTENSIVE BONE METASTASES <i>Hospital Universitario "Manuel Ascunce Doménech" - Camagüey - Cuba. Dr. Rafael Pila Pérez, Dr. Rafael Pila Peláez, Dr. Pedro Rosales Torres, Dr. Víctor A. Holguín Prieto, Dr. Juan Fernando Agudelo.</i>	139
---	-----

TUMOR MIOFIBROBLÁSTICO DEFORMANTE EN BOCA MYOFIBROBLASTIC TUMOR DEFORMANS IN MOUTH <i>Dpto. de Cirugía - Solca Quito - Ecuador. Dr. Napoleón Benítez, Dr. Manuel Naranjo, Lcda. Rocío Romero, Dr. Leopoldo García T., Md. Diego Vivar.</i>	143
--	-----

ARTÍCULO ESPECIAL

EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y EL CÁNCER DE CUELLO UTERINO THE HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND CERVICAL CANCER <i>Dpto. de Laboratorio Clínico y de Diagnóstico Molecular - Solca - Guayaquil - Ecuador. Juan Carlos Ruiz-Cabezas M.D. M.Sc., Blgo. Ramiro Burgos Galárraga, Lcdo. Franklin Almeida Carpio, Dra. Q.F. Bertha Quezada.</i>	147
--	-----

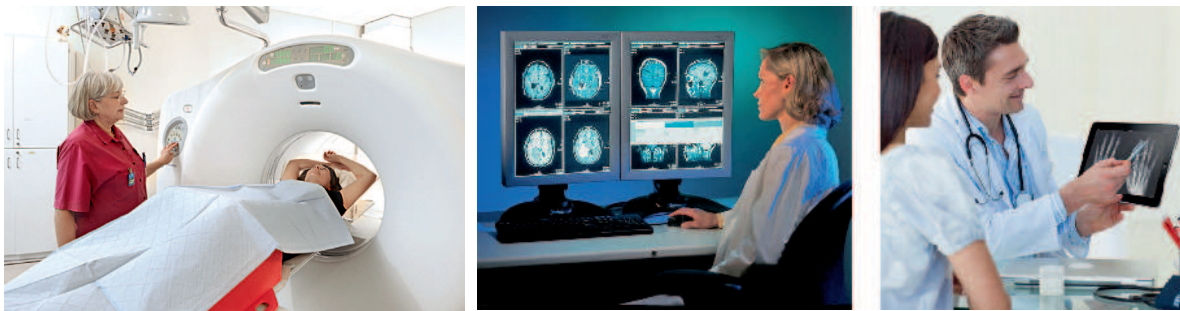
OTRAS SECCIONES

MEMORIAS DEL III CURSO INTERNACIONAL DE ONCOLOGÍA Y ENFERMERÍA ONCOLÓGICA ONCOLOGY CONVENTIONS MEMORIES 2010	153
---	-----

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	160
--	-----

La mejor inversión comienza cuando se escoge la marca!

Cuando el diagnóstico es la necesidad, la imagen es la prioridad. Conozca las ventajas de trabajar con los equipos de Diagnóstico por Imagen de General Electric y descubra porqué somos los líderes en el mercado. Tenga en mente que la combinación de tecnología, diseño y confort son la base de las innovaciones. Sienta la confiabilidad, productividad y progreso de nuestros equipos. Todo esto respaldado por un departamento técnico capacitado en fábrica que garantiza su inversión.



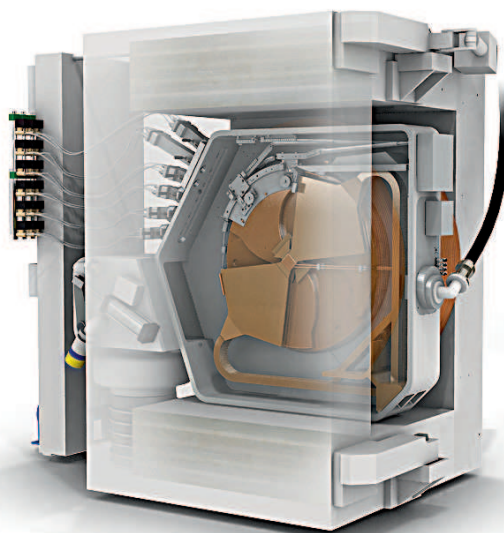
- RADIOFARMACIA
- CICLOTRÓN
- PET CT
- SISTEMAS DE INFORMÁTICA MÉDICA (PACS - RIS - HIS)
- ESTACIONES DE DIAGNÓSTICO
- DIAGNÓSTICO REMOTO
- MEDICINA NUCLEAR
- TOMOGRAFÍA MULTICORTE
- RESONANCIA MAGNÉTICA
- MAMOGRAFÍA

- DENSITOMETRÍA OSEA
- ARCO EN C
- ANGIOGRAFÍA
- IMPRESORAS DE PLACAS
- DIGITALIZADORES (CR)
- MEDIOS DE CONTRASTE
- INYECTORES
- RAYOS X
- ECOGRAFÍA

Voluson E8
Extraordinary vision



Viennatone felicita a Solca en su aniversario No. 59, y también por ser los pioneros en adquirir el primer CICLOTRÓN, RADIOFARMACIA y PET CT para brindar a la comunidad un diagnóstico de cáncer temprano.



CyclonPETrace

www.grupoviennatone.com

Quito: Av. 6 de Diciembre N34-45 y Checoslovaquia Telefax: 2252-708 - 2451-702

Guayaquil: Urdenor 1 Mz 129 Villa 27 Telefax: 2275554

ARTÍCULO DE REVISIÓN

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

EN EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Dra. Bella Maldonado Guerrero ^(a), Dra. Guadalupe Ruiz Cáceres ^(b), Dra. Seimoy Reyes Lainez ^(b), Dra. Mayhua Lam Rodríguez ^(b), Dra. Sandra Maldonado Quimi ^(b)

^(a) Jefe de Servicio UTMO y Medicina Transfusional Solca - Guayaquil

^(b) Médico 3 Unidad de Trasplante Solca - Guayaquil

RESUMEN

La Enfermedad Injerto Contra Huésped es un síndrome que ocurre cuando las células T de donantes inmunocompetentes reconocen los tejidos del receptor como extraños e intentan destruirlos.

Dependiendo del tiempo de aparición de las lesiones, se le dividen en dos formas clínicas, aguda y crónica. La forma aguda se caracteriza por manifestaciones dermatológicas, hepáticas y gastrointestinales, presentadas los 100 primeros días del trasplante (19 – 66%), siendo la principal causa de muerte en más del 20% de los pacientes.

En tanto que la crónica, es una afección multisistémica que puede aparecer luego de una forma aguda, después de su resolución, o bien surgir de novo, después de los 100 días del trasplante (33 – 64%).

El diagnóstico oportuno es fundamental, ya que puede disminuir significativamente la morbimortalidad. El tratamiento se basa en el uso de corticoides asociados a otros agentes inmunosupresores.

Palabras clave.- Enfermedad injerto contra huésped, Aguda, Crónica, manifestaciones clínicas, trasplante progenitores hematopoyéticos.

ABSTRACT

The GVHD is a syndrome that occurs when immunocompetent donor T cells recognize the recipient's tissues as foreign and try to destroy them.

Depending on the time of appearance of lesions it is divided into two clinical forms, acute and chronic. The acute form is characterized by skin, liver, and gastrointestinal manifestations presented during the first 100 days of transplantation (19 - 66%) and it remains the leading cause of death in more than 20% of patients. While the chronic condition is a multisystem and can occur after an acute form, after its resolution, or arise de novo, after 100 days of transplantation (33 - 64%).

Early diagnosis is critical because it can significantly reduce morbidity and mortality. Treatment is based on the use of corticosteroids in combination with other immunosuppressive agents.

Key words.- Graft versus host disease, acute, chronic, clinical, hematopoietic stem cell transplantation.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Bella Maldonado G. UTMO – SOLCA. Guayaquil - Telf: 593 – 042288088. Ext. 287
e-mail: trasplante@solca.med.ec



INTRODUCCIÓN

El Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos (TPH-a) consiste en la infusión de células inmunológicamente competentes de un donante HLA idéntico, en un receptor desprovisto de células inmunes, a consecuencia de la quimioterapia de acondicionamiento, incapaz de eliminar las células reactivas provenientes del injerto, tanto así, que clínicamente en este tipo de trasplante, lo más importante no es tratar el efecto de las células del receptor sobre el trasplante, sino prevenir el daño que podrían generar las células del donante sobre las del receptor. Esta inmunorreacción del injerto podría ser beneficiosa para el receptor al eliminar células neoplásicas remanentes (“efecto injerto contra tumor/leucemia”).¹⁻³

La Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH) es básicamente una respuesta inmune celular desencadenada cuando las células injertadas e incorporadas (“engraftment”) reconocen como “extraños” y reaccionan contra los tejidos del huésped, que es incapaz de eliminar estas células reactivas. Finalmente, se manifiesta como un síndrome agudo o crónico que puede afectar a cualquier órgano.^{4,5}

Constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad posterior al Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH). El diagnóstico precoz es muy importante, pues, su tratamiento consiste en producir mayor inmunosupresión y deben descartarse otras afecciones en las que el tratamiento inmunosupresor está contraindicado.^{5,6}

En el caso particular de la EICH asociada a transfusión, dado que la reposición con hemoderivados es la terapéutica habitual durante el período de aplasia, los linfocitos T que la originan están presentes en los hemoderivados.⁷

Clásicamente, la EICH se ha dividido en aguda o crónica en función de que su aparición se produjera antes o después del día +100 postrasplante. Las manifestaciones clínicas en el EICH Agudo (Inflamatorio) son prácticamente exclusivas de piel, hígado y tubo digestivo; mientras que en el EICH Crónico (Fibrótico) son multisistémicas semejando una enfermedad autoinmune. Pero, está división cronológica es artificial y ha motivado el planteamiento de nuevas clasificaciones.^{8,9}

Su frecuencia, severidad y presentación dependen de múltiples factores desde características genéticas del receptor, la terapia de acondicionamiento y la profilaxis recibida, entre otros. Se estima que un 19

– 66% de los receptores HLA compatibles pueden desarrollar una EICH aguda y 33 - 64% una EICH crónica.^{5,9}

La respuesta al tratamiento es un predictor de resultados. Los pacientes que no responden tienen una mortalidad tan alta como el 75% comparado con el 20 - 25% de quienes tienen respuesta completa. En su forma Crónica la mortalidad incrementa en pacientes con enfermedad extensa, de inicio progresiva, trombocitopenia y de donantes HLA no idénticos. La mortalidad en el Grado IV es del 100%. El promedio de supervivencia es del 42% pero en los pacientes con la forma Crónica progresiva disminuye hasta el 10%.^{5,9}

El número de trasplantes alogénicos realizados a nivel mundial se incrementa año tras año. En la actualidad se realizan más de 20.000 trasplantes anuales. Si bien los resultados han mejorado significativamente en los últimos años, la EICH continúa representando un grave problema que afecta tanto la supervivencia como la calidad de vida de los pacientes.⁹

Revisaremos a continuación la fisiopatología, factores de riesgo, clínica, clasificación y tratamiento de este síndrome.

FISIOPATOLOGIA

La patogenia de la EICH es multifactorial. Los principales efectores son las células T del donante. Se ha desarrollado un modelo fisiopatológico, ampliamente aceptado, para EICH aguda dividido en 3 fases (Fig. 1):

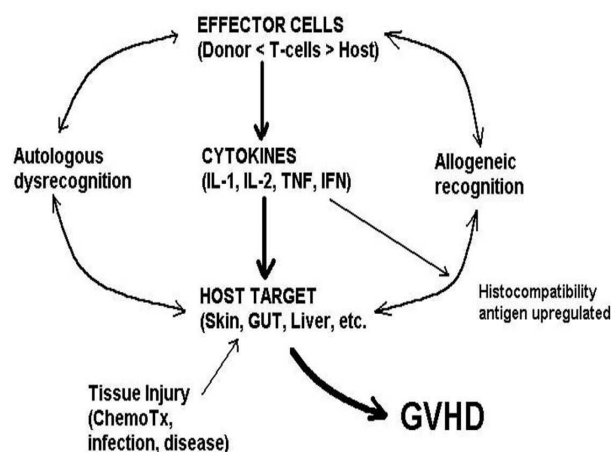


Fig. 1.- Interacción de los factores involucrados en el mecanismo del desarrollo de EICH (GVHD). Citoquinas tales como IL - 1, IL - 2, Factor de Necrosis Tumoral Alfa e Interferón Gamma, juegan un papel primordial en el desarrollo y propagación de la EICH.

1. Daño tisular y liberación de citocinas.
2. Activación linfocitaria.
3. Fase efectora.

Este incluye desde la toxicidad del esquema de acondicionamiento que expone neoantígenos, aumenta la liberación de citocinas, aumenta la presentación de aloantígenos por las células presentadoras de antígeno (CPA), a las células T del donador que ingresan al sistema inmune del receptor y se inicia así la llamada “tormenta de citocinas”. Adicionalmente las células T infundidas reconocen péptidos aloantigénicos del receptor, activándolos, lo que hace que se expandan y migren a órganos linfoides permitiendo mayor expansión periférica. Todo ello desencadena en los principales mecanismos fisiopatogénicos de la EICH: El daño mediado por citocinas y la apoptosis citolítica.⁸⁻¹⁰

Desafortunadamente, en la EICH crónica no disponemos de modelos experimentales adecuados. Se conoce que las células T del donador tienen un papel primordial compartido con la inmunidad humoral, que están comprometidos los antígenos no – HLA como los de histocompatibilidad menor del huésped. Básicamente semeja una enfermedad autoinmune, detectándose anticuerpos antinucleares, antiDNA o antimúsculo liso en el 11 al 62% de los casos. Se inicia con la expansión de linfocitos T de donante en respuesta a los alo autoantígenos que escapan a los mecanismos de delección a nivel tímico o en sangre periférica. Por tanto, depende de la persistencia de los linfocitos T que no desarrollan una respuesta inmunotolerante frente a los antígenos del receptor.^{5,9,10}

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo identificados para el desarrollo de EICH se enumeran en la tabla 1.

Tabla 1: Factores de Riesgo para el desarrollo de un EICH

- Acondicionamiento: intensidad de quimioterapia y radioterapia.
- Disparidad HLA donante- receptor.
- Mayor edad del receptor.
- Profilaxis incompleta.
- Fuente de obtención de los progenitores.
- Número de linfocitos viables infundidos.
- Disparidad de sexo donante receptor (donante mujer).
- Gestaciones previas y alo- inmunización del donante.
- Genética: NOD2/CARD15.

Es pertinente señalar los siguientes aspectos: Los antígenos menores asociados al sexo desempeñan un papel no despreciable e influyen en los injertos de banco de cordón umbilical o de donante mujeres y/o con múltiples embarazos. La toxicidad de la quimioterapia destruye células y tejidos, exponiendo mayor cantidad de autoantígenos, ocultos o nuevos, factor que podría estar implicado en el EICH autólogo. El gen NOD2/CARD15 está asociado a la enfermedad de Crohn y la proteína de este gen expresada en el epitelio intestinal actuaría como receptor para microorganismos, observación que sugiere un papel para la flora intestinal en la enfermedad.¹¹⁻¹³

EICH AGUDA

En la forma aguda (EICHa) sobresalen cuatro características:

1. Existe daño orgánico directo que necesita tratamiento inmunosupresor potente e inespecífico.
2. Hay riesgo secundario de infección derivado tanto de la enfermedad como del tratamiento.
3. Hay riesgo de una forma crónica diferente pero relacionada a EICH aguda.
4. El efecto antitumoral de la respuesta alorreactiva (efecto injerto contra tumor/leucemia), se ve disminuido con el potente tratamiento inmunosupresor.^{6,13}

Los principales órganos diana, en orden de frecuencia son: la piel, el hígado y el tubo digestivo en especial, el íleon distal y colon y, menos frecuentes esófago y estómago. Otras manifestaciones son: focos de condensación, derrame pleural, cistitis hemorrágica, trombocitopenia y anemia. Los síntomas son difíciles de distinguir de los causados por la quimiorradioterapia utilizada en el régimen de acondicionamiento.^{1,3,13}

Se inicia en un plazo menor a 100 días del TPH, en promedio 20 días. Aunque puede haber síntomas enteramente compatibles con un EICHa gastrointestinal antes de la tercera semana (EICHa hiperaguda), el cuadro típico de un EICH aguda se inicia a los 21 días post TPH.^{1,6,13}

La afectación de piel suele aparecer como un eritema rojo violeta con descamación que compromete cualquier parte del organismo pero en especial cara y región palmo – plantar, mejillas, orejas y tórax anterior, prurito o un rash doloroso, con una mediana de inicio en el día +19, con un rango del día 5 al 47 post TPH. La forma Hiperaguda, que

ocurre del día 7 al 14 post TPH; se ha descrito con fiebre, eritrodermia generalizada y descamación.

En la afección hepática la enfermedad es asintomática, hay hepatomegalia e ictericia colestásica (aumento de bilirrubinas, fosfatasa alcalina y transaminasas); el prurito sobreviene con la hiperbilirrubinemia y el coma hepático severo, son raros la Insuficiencia y la Encefalopatía Hepática grave, Hipertensión Portal y la Cirrosis.

En la EICH intestinal (EICH-i), los síntomas son inespecíficos e incluyen anorexia, náuseas, dispepsia, intolerancia alimentaria, vómitos, diarrea acuosa frecuentemente verdosa (secretora) mezclada con células exfoliadas formando moldes fecales, dolor abdominal sordo, con exacerbaciones cólicas, íleo y hemorragia digestiva. La boca suele afectarse en el 80% de los pacientes, en inicio como una serie de estrías blanquecinas en la mucosa oral, después mucositis, xerostomía e infecciones, luego ulceraciones que junto con el dolor dificultan la alimentación.

El diagnóstico diferencial de EICH-i incluye infecciones gastrointestinales oportunistas como Citomegalovirus y Clostridium difficile, con la toxicidad secundaria a quimiorradioterapia, efectos colaterales de fármacos, Enterocolitis Neutropénica, Colitis Isquémica y Enfermedad Péptica. Si bien los síntomas digestivos pueden ser la única manifestación de la EICH, usualmente se presentan en paralelo con la afectación de piel e hígado. Los hallazgos oculares son conjuntivitis hemorrágica, lagofthalmos y formación de pseudomembranas; complicaciones que empeoran el pronóstico.^{2-6,11,13}

El compromiso intestinal puede ser difuso o segmentario, la gravedad de la sintomatología clínica gastrointestinal se determina por el volumen de la diarrea. Existe un Sistema de Evaluación para EICH aguda que determina el manejo y el pronóstico, el cual resulta útil para comparar los resultados de la profilaxis inmunosupresora (Tablas 2 y 3)^{5,11,13}

Tabla 2: Estados clínicos de la EICH aguda

Estadío	Piel (área de superficie corporal)	Bilirrubinas (mg/dl)	Volumen de diarrea (cc/día)
+	Rash maculopapular <25%	2 - 3	500-1.000, náuseas y anorexia.
++	Rash maculopapular 25 - 50%	3 - 6	1.000 - 1.500
+++	Eritrodermia generalizada	6 - 15	1.500 - 2.000
++++	Descamación y vesículas	>15	> 2.000 cc. Dolor abdominal, con o sin íleo

Tabla 3: Índice de gravedad de EICH gastrointestinal agudo

Grado	Piel	Hígado	Intestino	Deterioro funcional
0	0	0	0	0
1	+ a ++	0	0	0
2	+ a +++	+	+	+
3	++ a +++	++ a +++	++ a +++	++
4	++ a ++++	++ a ++++	++ a ++++	+++

El diagnóstico debe ser establecido lo más precozmente posible, ya que en el grado IV, la mortalidad es del 100%. Los estudios incluyen Biometría hemática completa, pruebas de función hepática (transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, proteínas totales y albúmina). Los electrolitos y demás bioquímicos deben ser controlados también pues pueden estar afectados. La elevación de la fosfatasa alcalina es uno de los más tempranos signos del desarrollo de EICH hepática, mientras que la hipoalbuminemia está relacionada con EICH intestinal. El estudio inmunohistoquímico para Citomegalovirus está siempre recomendado. Radiológicamente, están indicados el tránsito del intestino delgado y la tomografía computada abdominal. Los signos que orientan a EICH intestinal incluyen dilatación segmentaria de asas y engrosamiento de asas íleon con patrón en "pasta dental".^{1,5,6,13}

La evaluación endoscópico - histológica es parte del estudio integral en centros de alta experiencia. Los rasgos endoscópicos que sugieren la presencia de EICH intestinal son hiperemia, gastroduodenitis y pérdida difusa de la mucosa; cabe recalcar, que un estudio endoscópico normal no descarta la enfermedad. Deberá realizarse estudio alto o bajo según los síntomas presentados. El principal marcador histológico es la apoptosis de las células epiteliales, acompañada o no de inflamación y destrucción epitelial y, dado que es de esperarse encontrar estos hallazgos hasta el día +20 post TPH, se recomienda realizar el estudio posterior a la tercera semana de TPH. La biopsia de piel revela la degeneración de la epidermis y la presencia de eosinófilos representa la muerte de las células de la epidermis basal. En la biopsia hepática encontraremos destrucción de los ductos biliares y necrosis hepática como empeoramiento de la enfermedad.^{2,5,13}

Son dos las principales estrategias para la Profilaxis de EICH:

1. Inmunosupresión del receptor.
2. Eliminación de Células T del injerto antes de su

infusión, mas, este último no ha demostrado reducir la mortalidad.

Todos los protocolos de TPH incluyen esquemas de Profilaxis del desarrollo de EICH, el más habitual incluye la administración de Ciclosporina y Metrotexate de pauta corta en días alternos. Los niveles de Ciclosporina deben mantenerse entre 200 - 400 ng/ml. El cambio de Ciclosporina por Tacrolimus o Metilprednisolona o la adición de Prednisona pueden reducir la incidencia de EICH, pero no han demostrado cambiar la sobrevida de los pacientes. La globulina antitímotocita reduce el riesgo de EICH grado III – IV pero no altera la sobrevida pues incrementa el riesgo de infección. Existen otros procedimientos inmunomodulares como la Fotoféresis Extracorpórea sin resultados alentadores.^{2,5,13}

El tratamiento convencional de la EICH aguda, que incluye a los corticoides y a los inhibidores de la Calcineurina (Ciclosporina o Tacrolimus), produce inmunosupresión inespecífica y linfopenia y no tiene selectividad para la supresión de células T citolíticas y las células T reguladoras. Además, desafortunadamente, esta inmunosupresión medicamentosa excesiva predispone a infecciones oportunistas. Son frecuentes las debidas a Cándida (56%), reactivación del virus del Herpes Simple (50 – 90%) y Citomegalovirus.^{8,12,13}

La terapia depende del órgano afecto y el índice de gravedad.

- Piel Grado I o II requiere únicamente corticoides tópicos.
- Pacientes con Grado II – IV requieren tratamiento sistémico, que consiste en continuar la profilaxis (con Ciclosporina A o Tacrolimus) y adicionar Metilprednisolona (1 – 60mg/kg), la pauta más usada es 2mg/kg/día dividido en 2 dosis. El tiempo medio de resolución de la EICH aguda es 30 – 42 días. Se han propuesto otras terapias inmunosupresoras pero no existen aún estudios bien controlados que demuestren la superioridad de uno u otro.

La respuesta completa al tratamiento puede observarse en 30 – 50% de los pacientes con EICH aguda. Para el mantenimiento usamos Prednisona 1 – 2 mg/kg/día.

Se define como Corticorresistencia a:

- Progresión de las manifestaciones tras 3 días de tratamiento.
- Falta de respuesta tras 7 días de tratamiento.
- Respuesta incompleta tras 14 días de tratamiento.¹³

La terapia secundaria para los casos de resistencia a los corticoides consiste en pulsos de Metilprednisolona en dosis más altas que las usadas en la terapia inicial; con una respuesta de cerca del 40%; mientras que cuando es añadido a un régimen de esteroides, como el Micofenolato Mofetil (2g/día), se ha observado una respuesta de hasta un 62%.^{5,13,14}

El cuidado del paciente con EICH aguda requiere a más de la terapia inmunosupresora de: habilidades de observación, documentación seriada de la evolución del paciente y su tratamiento, cuidados acuciosos de enfermería, apoyo de la comodidad del paciente, reemplazo de líquidos y electrolitos, terapia antidiarreica, terapia antimicrobiana, soporte nutricional y analgesia, cuidados de piel y mucosas, apoyo psicológico, entre otros según las necesidades individuales de cada paciente.¹⁵

EICH CRONICA

Es la complicación más frecuente del TPH alogénico, ocurre en 20 – 75% de pacientes sobre los 100 días. Aproximadamente la mitad de las personas afectadas tienen tres o cuatro órganos comprometidos y el tratamiento requiere drogas inmunosupresoras durante uno a tres años, con una mortalidad del 15% y sobrevida del 10 – 42% dependiendo de la forma clínica.^{5,14}

El riesgo de desarrollar EICH crónica (EICHc) aumenta con la edad del paciente y la existencia previa de EICH aguda. Su incidencia se incrementa del 13% entre pacientes de 10 a 20 años al 40% en pacientes con más de 20 años. Del mismo modo, 20% de los pacientes sin EICHa desarrollan EICHc; frente al 60% de incidencia entre los pacientes con antecedente de EICHa grado I y el 80% con EICHa grados II-IV. La fuente de los progenitores hematopoyéticos es también una variable a considerar, diversos estudios, incluyendo un metaanálisis han descrito una mayor incidencia de EICHc en progenitores hematopoyéticos provenientes de sangre periférica. El método más eficaz para disminuir el riesgo de EICH aguda es la Depleción T y ha demostrado disminuir el riesgo de EICHc. Influyen también la cantidad de progenitores infundidos, así un número elevado de células CD34+ (>8 x 10⁶ /kg) incrementa el riesgo si los progenitores son obtenidos por aféresis. La disparidad HLA entre donante y receptor es también uno de los factores de riesgo más importantes para su desarrollo, ocurre en aproximadamente el 40% de los pacientes sometidos a trasplante de donante emparentado HLA idéntico, el 50% de los que reciben un trasplante de un donante emparentado con disparidad HLA y hasta 70% entre

los que reciben un trasplante de un donante no emparentado. La incompatibilidad de sexo también incrementa el riesgo e incluso se ha relacionado con la aparición de bronquiolitis obliterante, lo que se ha atribuido a la presencia de anticuerpos frente a antígenos menores codificados en el cromosoma Y.^{9,11,16} La mediana de aparición de la EICHc es de 201 días tras el trasplante en caso de donante emparentado HLA idéntico, 159 días tras trasplante de donante no emparentado y de 133 días tras trasplante de donante no emparentado con alguna disparidad HLA.^{5,9,17}

Clínicamente, puede presentarse de tres formas:

1. Forma progresiva: Como evolución de un EICH aguda, que es la forma más grave y no puede ser separada de la aguda, pero, tiene las complicaciones clínicas y la histología de la enfermedad crónica.
2. Quiescente: Tras la resolución de un EICH aguda, después de un periodo de latencia libre de enfermedad.
3. De novo: Sin EICH aguda (20-30%).^{2,9,11,18}

De acuerdo a su extensión, la EICH crónica se clasifica en:

- Limitada
- Extensa

La EICH crónica limitada se caracteriza por afectación cutánea en < 50% de la superficie corporal y/o afectación hepática limitada (alteración de función hepática con bilirrubina total < 3 mg/dl). Estos pacientes no requerirían tratamiento sistémico. La EICH crónica extensa, requiere tratamiento inmunosupresor, se caracteriza por afectación cutánea ≥ 50% de la superficie corporal; o afectación cutánea y/o hepática limitada, asociado a la presencia de ≥ 1 de los siguientes criterios:

1. Biopsia hepática con histología compatible con EICHc (hepatitis crónica agresiva, puentes de necrosis, cirrosis hepática) con bilirrubina ≥ 3 mg/dL.
2. Biopsia de mucosa oral o glándula salival con histología diagnóstica de EICHc.
3. Alteración pulmonar compatible con bronquiolitis obliterante sin evidencia de causa viral en el estudio histológico.
4. Afectación intestinal: Malabsorción y/o pérdida de peso > 15% debido a anorexia sin causa evidente excepto la presencia de EICHc.^{9,14,19}

Los órganos más frecuentemente afectados son: piel, hígado, ojos y mucosa oral.

Clínicamente los pacientes pueden presentar:

- Manifestaciones generales: Pérdida de peso, astenia inespecífica y, ocasionalmente, prurito e ictericia.
- Lesiones cutáneas: Erupción eritematosa, cambios liquenoides o escleróticos. La variedad esclerodermiforme es sumamente rara.
- Síndrome seco con xerostomía (a veces la única manifestación de la EICH crónica es la destrucción de las glándulas salivales) que determina sequedad oral con predisposición a las caries y aumento de infecciones.
- Manifestaciones oculares: Xeroftalmia, irritación, fotofobia.
- Síntomas orales y gastrointestinales: Xerostomía, disfagia, odinofagia.
- Síntomas respiratorios: Disnea, signología obstructiva que no responde a broncodilatadores (Bronquiolitis obstructiva).
- Alteraciones neuromusculares: Debilidad, dolor muscular, fascitis, artropatía.^{1-4,8,16-18}

Histopatológicamente las lesiones bucales se caracterizan por hiperparaqueratosis, degeneración del estrato basal del epitelio, infiltrado linfocitario subepitelial, fibrosis de la lámina propia y atrofia de las glándulas salivales menores.^{18,19}

La afectación hepática ocurre en un 80% de los pacientes con EICH-c y suele asociarse a otras manifestaciones de la enfermedad, pero en ocasiones es su única expresión, siendo común la reactivación del virus de la Hepatitis en pacientes sometidos a TPH. La biopsia hepática es esencial para el diagnóstico y manejo de estos pacientes.^{3,20}

El tratamiento inmunosupresor con esteroides solos o combinados con Ciclosporina A (CyA) habitualmente controla la enfermedad. La afectación hepática suele tener una respuesta lenta a la inmunosupresión. Puede ser muy útil la administración de Ácido Ursodesoxicólico a dosis de 13-15 mg/kg/día.^{4,5,11} La EICHc hepática puede tener sin tratamiento una progresión rápida a Cirrosis siendo más frecuente si coexisten Hepatitis crónica C y Siderosis. Algunos pacientes necesitan tratamiento indefinidamente, aunque en general la enfermedad tiende a estabilizarse o incluso mejorar de forma espontánea al cabo de unos años. El trasplante hepático se ha realizado en casos aislados de EICHc avanzada

con Cirrosis, aunque no existe consenso sobre esta indicación.^{4,11,20,21} El control de las lesiones bucales, principalmente ulceraciones, es fundamental. Estas pueden constituirse en puerta de entrada para microorganismos de la flora bucal hacia el torrente sanguíneo e incrementar el riesgo de sepsis. Los cuidados locales consisten básicamente en el uso de antisépticos como Clorhexidina al 0,12%, uso de antimicóticos si es necesario, dieta no irritante, corticoides tópicos (Betametasona, Clobetasol), anestésicos locales y medidas de higiene oral, las que incluyen uso de cepillo suave y pasta de dientes apropiada para la xerostomía.^{18,21}

La mortalidad en la EICH crónica varía entre el 15 y 56%. Los pacientes fallecen habitualmente por infecciones debidas a depresión de la inmunidad celular y a disfunción de barreras epiteliales (favorecida por la sequedad de piel y mucosas); con compromiso de las vías respiratorias, piel y Sepsis, comúnmente por Cándida, Herpes zóster, Herpes simple, Citomegalovirus, Staphylococcus aureus y gérmenes oportunistas. Otras muertes se producen por caquexia y disfunción hepática.^{17,19,21}

CONCLUSIONES

- Es decisivo evitar el desarrollo de la EICH debido a su impacto negativo en la supervivencia de los receptores de un TPH.
- La patogenia de la EICH es multifactorial. Los principales efectores en la EICH aguda son las células T del donante, en la EICH crónica participan además la inmunidad humoral, los antígenos no – HLA como los de histocompatibilidad menor del huésped. Básicamente semeja una enfermedad autoinmune.
- El factor tiempo post TPH es muy importante como predictor de una EICH.
- En la forma Aguda los principales órganos diana, en orden de frecuencia, son piel, hígado y tubo digestivo en especial íleon distal y colon, son menos frecuentes esófago y estómago.
- El riesgo de desarrollar EICH crónica aumenta con la edad del paciente y la existencia previa de EICH aguda y mediana de aparición es de 201 días tras el trasplante en caso de donante emparentado HLA idéntico.
- El diagnóstico debe ser establecido lo más precozmente posible, en EICHa grado IV, la mortalidad es del 100%.
- Deberá realizarse estudio endoscópico alto o bajo según los síntomas presentados.
- El principal marcador histológico es la apoptosis de las células epiteliales, acompañada o no de inflamación y destrucción epitelial, y, dado que es de esperarse encontrar estos hallazgos hasta el día +20 post TPH, se recomienda realizar el estudio posterior a la tercera semana.
- Son dos las principales estrategias para la Profilaxis de EICH: Inmunosupresión del receptor y Eliminación de Células T del injerto antes de su infusión. El protocolo habitual incluye Ciclosporina y Metrotexate de pauta corta en días alternos.
- El tratamiento de la EICH es inmunosupresor, con esteroides solos o combinados con Ciclosporina (CyA) produce inmunosupresión inespecífica y linfopenia y no tiene selectividad para la supresión de células T citolíticas y las células T reguladoras, y, desafortunadamente esta inmunosupresión medicamentosa excesiva predispone a infecciones oportunistas que es la causa más común de muerte, por lo que es imprescindible descartar las infecciones antes de iniciar la inmunosupresión y proseguir adecuadamente con la profilaxis infecciosa establecida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ortega MC, O'Brien A, Berríos GC, Álvarez M, Salazar SI. Enfermedad Injerto versus Huésped: Manifestación Enterocólica y diagnóstico diferencial. Rev Chil Radiol. 2005; 11 (3): 134-137.
2. Smith S. Immunologic Aspects of Organ Transplantation: GVHD. Medscape's Continually Updated Clinical Reference. Emedicine [Seriada en línea] 2002 Junio [Citado 2010 Dic 28]; [45 páginas]. Disponible en: http://www.medscape.com/viewarticle/436533_1.
3. Domínguez Reyes A, Aznar Martín T, Barberían Leache E, Cabrera Suárez E. Manifestaciones Orales en la Enfermedad Injerto contra huésped (EICH). Presentación de un caso. Med Oral. 2003; 8: 361-5.

4. Carreras E. Implicaciones digestivas de la enfermedad injerto contra el huésped. Sociedad Iberoamericana de Información Científica [Seriada en línea] 2003 Julio [Citado 2011 Ene 7]; [13 páginas]. Disponible en: <http://www.siicsalud.com/des/des032/003711000.htm>.
5. Mandanas R. Graft Versus Host Disease. Medscape's Continually Updated Clinical Reference. Emedicine [Seriada en línea]. 2010 Octubre [Citado 2010 Dic 28]; [7 páginas]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/429037-overview>.
6. Alvarez L. Compromiso Gastrointestinal en la Enfermedad injerto versus huésped. Gastr Latinoam. 2007; 18 (2): 179 – 182.
7. Wegner A, Pacheco S, Céspedes P, Guevara R, Mallea L, Darras E, et al. Enfermedad injerto contra huésped asociada a transfusión. Rev Chil Pediatr. 2007; 78 (5): 500-510.
8. Ruiz Argüelles G, Ruiz Delgado G. Enfermedad de Injerto contra Huésped. Rev Hematol Mex. 2010 Abr – May; 11 (1): 31-32.
9. Pérez – Simón J. Enfermedad Injerto contra huésped crónica: fisiopatología, clasificación y tratamiento. Haematológica / edición española. 2009; 94 (extra 1): 61 – 70.
10. Jaramillo F, Gómez Luis, Anaya J. Células T reguladoras, infección y autoinmunidad: Implicaciones en terapéutica. Infectio. 2006; 10(3): 178-185.
11. García-Buey L, González F, Moreno R. Tratamiento de las Enfermedades Hepáticas y Biliares. Complicaciones Hepáticas del Trasplante de Médula Ósea [En línea] [Citado 2011 Ene 7]; [13 páginas]. Disponible en: http://www.aeeh.org/trat_enf_hepaticas/C-29.pdf.
12. García E, Ronell M, Vega M. Enfermedad de Injerto contra huésped. Presentación de 8 casos y revisión de la literatura. Med Oral Patol Oral Circ Bucal. 2006; 11: E486 – 492.
13. Cofré Colombia. Enfermedad Injerto versus Huésped Intestinal. [En línea]. 2009 [Citado 2011 Ene 6]; [22 páginas]. Disponible en: http://www.savall.cl/medios/2006/EducacionMedica/CursosyCongresos/2009/09_gastroped/09_011_gastroped.pdf.
14. Rojas K, Pacheco M, Pajuelo M, Paredes A. Enfermedad Injerto contra huésped crónica refractaria. Folia Dermatol Perú. 2008; 19 (2): 81 – 84.
15. Centro Clínico de los Institutos Nacionales de Salud Bethesda. Enfermedad injerto-contra-huésped (EICH): Guía para pacientes y sus familias después de un trasplante de células madre [En línea] [Citado 2011 Ene 15]; [3 páginas]. Disponible en: http://www.cc.nih.gov/cc/patient_education/pepubs_sp/_pdf/gvds.pdf.
16. Centeno A, Ruiz A. Variedad Esclerodermiforme de enfermedad injerto contra huésped. Med Cutan IberLat Am. 2006; 34 (1): 21 – 24.
17. Muñoz Montaña MR, Durán Sánchez IM, Torres Muñoz RM. Manifestaciones óseas y dérmicas en Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) Crónica. Biblioteca Lascasas [Seriada en línea] 2008; 4(4): [5 páginas]. Disponible en <http://www.indexf.com/lascasas/documentos/lc0356.php01enfermedad.htm> y <http://www.encolombia.com/medicina/alergia/inmunoaler104-01enfermedad2.htm>. Consultado Enero 21, 2011
18. Rojas G, González N, Venables C, Araos D. Enfermedad injertocontra huésped (EICH): Caso clínico con expresión en mucosa bucal. Rev Méd Chile. [Seriada en línea] 2008 Diciembre [Citado 2011 Ene 2]; 136(12): [4 páginas]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872008001200010&lng=es&doi=10.4067/S0034-98872008001200010.
19. Velásquez M. Enfermedad Injerto contra huésped. Revista de la Asociación Colombiana de alergia, asma e Inmunología. [Seriada en línea] 2001 Diciembre [Citado 2011 Ene 5]; 10 (4): [7 páginas]. Disponible en: <http://www.encolombia.com/medicina/alergia/inmunoaler104>.
20. García Buey L, Mateos FG, Gómez V. Reactivation of hepatitis B virus infection after immunity status following immunosuppressive therapy in patients with bone marrow transplantation. Hepatol. 1996; 24:514A.
21. Hospital Donostia. Portal Ozakidetza. Publicaciones [En línea]. 2010 Diciembre [Citado 2010 Dic 20]; [30 páginas]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/v19-hdon0008/es/contenidos/informacion/hd_publicaciones/es_hdon/adjuntos/Protocolo40EnfermedadInjerto.pdf.

FRECUENCIA DEL POLIMORFISMO Ile462Val CYP1A1

EN INDIVIDUOS DE LA POBLACIÓN ECUATORIANA AFECTOS CON CÁNCER DE MAMA

Dr. César Paz-y-Miño^(a), Biol. Catherine Carrera^(b), Biol. Andrés López-Cortés^(a), Biol. María José Muñoz^(a), Ing. Nadia Cumbal^(a), Mtr. María Eugenia Sánchez^(a)

^(a) Instituto de Investigaciones Biomédicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de las Américas. Quito, Ecuador.

^(b) Escuela de Biología. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito, Ecuador.

RESUMEN

Introducción.- El cáncer de mama se relaciona con el estatus hormonal en la mujer. El estrógeno es el responsable, en la mayoría de los casos, en la proliferación y alteración genética de las células epiteliales de la glándula mamaria. Las variaciones en los genes relacionadas con el metabolismo del estrógeno son consideradas como factor de riesgo en el desarrollo del cáncer de mama. El gen CYP1A1 codifica enzimas de Clase I las cuales inician el metabolismo del estrógeno. El polimorfismo Ile462Val (CYP1A1*2C) induce un cambio en el sitio catalítico de la enzima que ha sido relacionado con el riesgo en desarrollar cáncer de mama.

Materiales y Métodos.- Para determinar si existe asociación entre el polimorfismo y el riesgo de cáncer de mama en la población ecuatoriana, se realizó la técnica PCR alelo-específica en 191 individuos: 82 afectados y 91 controles sanos. La información clínica como los niveles de estrógeno, progesterona y los receptores HER2/neu se obtuvo y se asoció con la presencia del polimorfismo Ile462Val mediante las pruebas estadísticas de Chi-cuadrado y Odds ratio.

Resultados.- No se encontró diferencias significativas entre casos y controles o entre estrógeno, progesterona, receptores HER2/neu y los genotipos. Debido al alto número de individuos heterocigotos Ile/Val, diferencias significativas se observaron dentro de cada grupo.

ABSTRACT

Introduction.- Breast cancer is related to the hormonal status in women. Estrogen is responsible, in most cases, for the proliferation and alteration of epithelial cells in the mammary gland. Variations in genes related to the estrogen metabolism are considered as risk factors in developing breast cancer. The CYP1A1 gene encodes a Class I enzyme which initiates estrogen metabolism. Ile462Val (CYP1A1*2C) polymorphism induces a change in the catalytic site of the enzyme and has been related with breast cancer risk.

Material and Methods.- To determine if there exists an association between the polymorphism and breast cancer risk in Ecuadorian population, an allelic specific PCR was performed in 191 individuals: 82 had a previous diagnostic of breast cancer and 91 were considered as healthy controls. Data from the clinical history as estrogen, progesterone and HER2/neu receptors along with genotypes were obtained and associated with the presence of the polymorphism by performing a chi-square and odd ratio tests.

Results.- No significant statistical differences were found between cases and controls or among estrogen, progesterone and HER2/neu receptors and genotypes. Because of the high number of heterozygous Ile/Val individuals, significant statistical differences were observed inside each group.

CORRESPONDENCIA:

César Paz-y-Miño, M.D. D.B. Instituto de Investigaciones Biomédicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de las Américas. Dirección: Av. de los Granados E12-41 y Colimes. 1er piso - Teléfono: (593-2) 3970000 ext. 177 - e-mail: cpazymino@udla.edu.ec

Conclusiones.- La información, en el presente estudio, sugiere que no hay asociación entre el desarrollo del cáncer de mama y la presencia de los polimorfismos, los cuales tendieron a ser más frecuentes en los casos cuyo factor pronóstico ha sido considerado satisfactorio.

Palabras clave.- Cáncer de mama, CYP1A1, estrógenos, Ile462Val, receptores hormonales.

Conclusions.- All data, in the present study, suggest there is no association between breast cancer developing and the polymorphism, which tends to be more frequent in the cases where prognostic factor is considered satisfactory.

Key words.- Breast cancer, CYP1A1, estrogens, Ile462Val, hormonal receptors.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama ocupa el primer puesto en incidencia por neoplasias y el segundo puesto en mortalidad, después del cáncer de pulmón, en mujeres en los Estados Unidos.¹ La tasa de incidencia de cáncer de mama a nivel mundial es de 35.6 por cada 100.000 mujeres.² Sin embargo, las tasas varían sustancialmente de un país a otro y, aún entre grupos étnicos de un mismo país.

En Quito, la tasa de incidencia de cáncer de mama para el 2005 fue de 35,8 y la tasa estandarizada fue de 40,8, es decir que casi se ha duplicado en veinte años debido a que para el año 1985, la tasa de incidencia era del 17,4 y la tasa estandarizada era del 25,3.³

El gen CYP1A1, se localiza en el cromosoma 15q22-q24, está conformado por 7 exones y 6 intrones que comprenden 5,8 kb,⁴ habiéndose reportado varios genotipos polimórficos, en diferentes poblaciones.⁵ Específicamente, la variación Ile462Val en el gen CYP1A1 que se encuentra en el exón 7, ha sido relacionada con diferentes tipos de patologías, puesto que el cambio de aminoácido genera un cambio en la actividad catalítica de la enzima, así como un incremento en los niveles de ARN mensajero.^{6,7} Este polimorfismo ha sido relacionado con diferentes tipos de cáncer, como el de pulmón, en población chilena, china y japonesa.⁸⁻¹¹ También enfermedades del tracto reproductor femenino, como cáncer de ovario y cáncer de mama,^{12,13} donde al comparar los resultados reportados, existen resultados ambiguos con relación a la asociación con este tipo de cáncer.

El riesgo a desarrollar cáncer de mama y la asociación entre las hormonas femeninas, principalmente el estrógeno, es evidente.¹⁴ Los polimorfismos del gen CYP1A1, son considerados como posibles factores de riesgo en el desarrollo del cáncer de mama, puesto que son mediadores en la tumorigénesis causada por el metabolismo de los estrógenos,^{15,16} ruta metabólica en la que interviene la enzima codificada por este gen,¹⁷⁻¹⁹ ya que

cataliza varios pasos en la biosíntesis de hormonas esteroideas como el estrógeno.¹⁹ Cuyos metabolitos derivados poseen una actividad antiproliferativa y antiangiogénica importante,^{5, 20-23} mientras que, otros productos del metabolismo del estrógeno pueden unirse al ADN y dañarlo, sugiriendo que el estrógeno y los productos intermediarios de su metabolismo pueden transformarse en potenciales carcinógenos.^{6, 13, 24}

Los objetivos de esta investigación permitieron comprobar si existe asociación entre el riesgo de desarrollar cáncer de mama y la presencia del polimorfismo en estudio; así como también, determinar asociaciones con los factores hormonales y los estadios tumorales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Muestras biológicas

Para el desarrollo de este estudio, se analizaron un total de 173 individuos ecuatorianos de sexo femenino los cuales aceptaron voluntariamente ser parte de esta investigación y accedieron a firmar un consentimiento informado. De esta población, se escogieron previamente al azar 82 muestras de cáncer de mama embebidas en parafina de mujeres, las cuales fueron clasificadas de acuerdo con la clasificación TNM y sometidas a un ensayo inmunohistoquímico, en base a protocolos para la detección de anticuerpos contra estrógenos, progesterona y Her2/neu y que a su vez fueron clasificadas de acuerdo con la respuesta a dichos anticuerpos.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Para la extracción de ADN de los pacientes afectos, se realizó a los tumores tres lavados con Xilol por 15 minutos para eliminar la parafina; después se sometió el tejido a una digestión por 2 días a 45° C con proteinasa K. El ADN de los 91 individuos sanos se extrajo a partir de sangre periférica y tanto para casos como para controles se utilizó un protocolo estandarizado de extracción con sales y modificado en nuestro laboratorio.²⁵

Se realizó una PCR alelo específica para la amplificación de un fragmento de 204 pb, utilizando los cebadores FW5'-GAACTGCCACTTCAGCTGTCT-3' y RV (Ile) 5'-AAGACCTCCCAGCGGGCAAT-3'; Rv (Val) 5'-AAGACCTCCCAGCGGGCAC-3'.²⁶ Cada reacción de PCR contenía 20 µl compuestos de: tampón de reacción (1x), Cloruro de Magnesio (3mM), dNTPS (10mM), 0,6 picomoles de los cebadores correspondientes y 1 unidad (U) de Taq Polimerasa Platinum (Invitrogen, Brasil). Las temperaturas para la reacción fueron: denaturación inicial: 94° C por 5 minutos; 30 ciclos de: 94° C por 1 minuto, 55° C por 1 minuto como temperatura de annealing, 72° C por 1 minuto para la extensión del fragmento y una extensión final de 72° C por 8 minutos.

Análisis estadístico

Se calcularon las frecuencias alélicas del polimorfismo estudiado, tanto en población control y afecta. Las frecuencias genotípicas esperadas se calcularon a partir de las frecuencias alélicas con la ecuación de Hardy-Weinberg.²⁷ También se realizó la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) y un análisis de asociación en base a tablas de contingencia 2x2 para calcular el Odds ratio (OR), clasificando a los individuos con cáncer de mama en dos grupos: los individuos no portadores (Ile/Ile) y portadores del polimorfismo, (Ile/Val y Val/Val) de modo que se pudiesen establecer diferencias entre grupos y posibles asociaciones entre los factores hormonales y el polimorfismo Ile462Val dentro de los casos con cáncer estudiados. Ambas pruebas se realizaron con ayuda del programa estadístico SPSS© 11.5 para Windows, SPSS (Chicago, IL).

RESULTADOS

Genotipaje

Con las condiciones previamente descritas, se realizaron dos reacciones por individuo (reacción Ile y reacción Val). En individuos heterocigotos, se observó la amplificación de las dos reacciones Ile y Val, mientras que en individuos homocigotos para Ile o Val, solamente una de las reacciones era amplificada, los resultados fueron revelados en geles de agarosa al 2%, teñidos con bromuro de etidio y visualizados con luz ultravioleta.

Frecuencias alélicas de Ile462Val CYP1A1

De los 82 casos con cáncer de mama, 14 fueron homocigotos para (Ile/Ile), 59 fueron heterocigotos (Ile/Val), y 9 fueron homocigotos para (Val/Val). En los individuos control se observó que 9 fueron homocigotos para Ile/Ile, 61 fueron heterocigotos Ile/Val, y 15 fueron homocigotos para Val Val.

Las frecuencias alélicas obtenidas fueron de 0,53 y 0,47 en los casos y en los individuos control una frecuencia de 0,47 y 0,53 para Ile y Val, respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticas significativas al comparar las frecuencias alélicas observadas y esperadas entre casos y controles. Pese a lo anterior, las diferencias significativas entre las frecuencias observadas y esperadas dentro de cada grupo, nos dejan ver que ambos grupos no están en equilibrio Hardy-Weinberg (Tabla 1).

Tabla 1: Frecuencias alélicas y genotípicas en población afecta y sana.

	Genotipo	Individuos	Porcentaje (%)	# cromosomas analizados	FGO	FGE	FAC
Afectos	Ile/Ile	14	17,1	28	0,17	0,28	0,53
	Ile/Val	59	72	118	0,72	0,49	
	Val/Val	9	10,9	18	0,11	0,23	0,47
	TOTAL	82	100	164	1	1	1
Controles	Ile/Ile	9	9,9	18	0,1	0,22	0,47
	Ile/Val	67	73,6	134	0,74	0,5	
	Val/Val	15	16,5	30	0,16	0,28	0,53
	TOTAL	91	100	182	1	1	1

FGO Frecuencia genotípica observada; FGE Frecuencia genotípica esperada; FAC Frecuencia alélica calculada

Asociación entre el genotipo y el grado histopatológico tumoral

De los 82 casos afectados de cáncer, 61 fueron diagnosticados como carcinoma ductal infiltrante encontrando diferentes grados en la escala SBR. Los 21 casos restantes están comprendidos entre diferentes diagnósticos que tienen un componente invasor o metastásico. Para fines de asociación con los genotipos, los casos fueron clasificados en base a un componente invasor o metastásico y en base a la presencia de un componente infiltrante u otros componentes. Al realizar la prueba de Chi cuadrado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, $p > 0.05$ (Tabla 2).

Tabla 2: Asociación entre el genotipo y el grado histológico tumoral.

Grado histológico	Ile/Ile	Ile/Val	Val/Val	Total	χ^2
Infiltrante	9	36	7	52	0,339 ^{NS}
Invasivo	5	11	0	16	
Metastásico	0	8	2	10	
Otro	0	4	0	4	
Total	14	59	9	82	

^{NS} Diferencia estadística no significativa

Sin embargo el análisis de Odds ratio mostró que, el polimorfismo es 1,5 veces más frecuente en individuos cuya histología tiene un componente infiltrante (Tabla 3).

Tabla 3: Análisis de riesgo relativo entre la presencia del polimorfismo y diferentes características tumorales.

Características	Ile/Ile	Ile/Val + Val/Val	OR IC 95%
Receptores progesterona			
Positivo	6	42	0,464
Negativo	8	26	(0,145 – 1,490)
Receptores estrógeno			
Positivo	9	37	1,508
Negativo	5	31	(0,457 – 4,971)
Sobreexpresión HER2/neu			
Positivo	3	11	2,132
Negativo	25	43	(0,543 – 8,373)
Grado histológico			
Infiltrante	9	47	1,508
Metastásico	5	21	(0,457 – 4,971)

OR Odds ratio; IC Intervalo de confianza

Asociación entre el genotipo y los receptores hormonales

Del grupo afecto con cáncer de mama, 46 muestras fueron receptores de estrógenos positivos, 36 muestras tuvieron receptores de estrógenos negativos. No existieron diferencias estadísticas significativas en relación al genotipo. En los receptores de progesterona 48 muestras fueron positivas y 34 fueron negativas, tampoco existieron diferencias significativas en relación al polimorfismo (Tabla 4).

Tabla 4: Asociación entre el genotipo y los receptores hormonales.

Genotipo	Receptores de estrógeno (RE)		Receptores de progesterona (RP)	
	RE+	RE-	RP+	RP-
Ile/Ile	9	5	6	8
Ile/Val	34	25	38	21
Val/Val	3	6	4	5
Total	46	36	48	34
χ^2	2,93 ^{NS}	$p > 0,05$	2,75 ^{NS}	$p > 0,05$

χ^2 Chi-cuadrado; ^{NS} No significativo; (+) Positivo; (-) Negativo

Los casos también se clasificaron de acuerdo con la respuesta a ambos tipos de receptores de estrógenos (ER) y progesterona (PR). Así de los 36 casos ER+/PR+, 6 fueron homocigotos Ile/Ile, 27 fueron heterocigotos Ile/Val y 3 fueron homocigotos Val/Val. De los 24 casos clasificados como (ER-/PR-), 5 fueron homocigotos Ile, 14 homocigotos

Val. Al analizar los genotipos de las 10 muestras ER+/PR-, 3 fueron Ile/Ile, y 7 casos fueron Ile/Val. Por último, de las 12 muestras que fueron ER-/EP+, 11 presentaron el genotipo Ile/Val y 1 fue Val/Val. Al realizar la prueba de χ^2 en la asociación de los receptores combinados y los genotipos, no se observaron diferencias estadísticas significativas ($p > 0.01$). Sin embargo, al analizar la asociación del genotipo con los receptores de estrógeno, por si solos, se vio que, el polimorfismo es 1,5 veces más frecuente en individuos con receptores de estrógeno positivos, lo que no sucedió en los receptores de progesterona (Tabla 3).

Asociación entre el genotipo y la sobre expresión de HER2/neu

23 casos fueron clasificados como Her2/neu positivos, de estos, 3 fueron homocigotos para Ile/Ile, 21 heterocigotos Ile/Val y, 11 fueron homocigotos para Val/Val; los 54 casos restantes fueron negativos para HER2/neu, de los cuales, 11 fueron homocigotos para Ile/Ile, 38 fueron heterocigotos para Ile/Val y, 5 fueron homocigotos Val/Val (Tabla 5).

Tabla 5: Asociación entre el genotipo y la expresión de HER2/neu.

Genotipo	HER2+	HER2-	χ^2
Ile/Ile	3	11	1,41 ^{NS} $p > 0,05$
Ile/Val	21	38	
Val/Val	4	5	

χ^2 Chi-cuadrado; ^{NS} No significativo; (+) Positivo; (-) Negativo

El análisis de χ^2 cuadrado no reveló ningún tipo de diferencia significativa o asociación entre la sobreexpresión del gen y los genotipos. Sin embargo, el análisis del Odds ratio mostró que el polimorfismo era 2,13 veces más frecuente en individuos que no tenían sobreexpresión el gen HER2/neu (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Existe una gran inconsistencia entre los estudios realizados en diferentes poblaciones referentes a la asociación del polimorfismo en estudio y el riesgo a desarrollar cáncer de mama.²⁸ Poblaciones caucasoides, no tienen asociación con el riesgo a desarrollar cáncer de mama.²⁹ Al analizar un solo polimorfismo, CYP1A1*2C o Ile462Val, se vio asociación con el riesgo de desarrollar esta enfermedad en población China, especialmente en mujeres posmenopáusicas, con una exposición prolongada a estrógenos.³⁰

El análisis de los haplotipos de individuos, en los

polimorfismos CYP1A1*2A, (Timina por Citosina) y CYP1A1 *2C, (Ile por Val) ha demostrado que, el ser portador de uno de los dos alelos mutados, incrementa en 1,4 veces el riesgo de desarrollar cáncer de mama comparado con mujeres que no tienen el alelo que otorga susceptibilidad.^{6, 29-32}

Otros estudios encuentran una correlación significativa con la presencia del polimorfismo Ile462Val y el bajo riesgo a desarrollar cáncer de mama, específicamente en población hindú, donde el genotipo portador del alelo Val tendría un efecto protector.⁵

En estudios previos, no existe asociación entre el polimorfismo Ile462Val y el riesgo a desarrollar cáncer de mama, este estudio confirma esta condición, puesto que el análisis de los datos mostró que, la presencia del alelo Val, en los genotipos Ile/Val y Val/Val, era más frecuente cuando los factores pronósticos otorgaban una evolución favorable (Tabla 3), esto podría explicarse, al comparar nuestros datos con el estudio de Masson y colaboradores (2005), donde se indica que hay diferencias entre los genotipos y la asociación a desarrollar cáncer: cuando el genotipo es Ile/Val o Val/Val, es decir el alelo Val está presente, el riesgo es reducido o no hay asociación con el desarrollo de cáncer de mama, mientras el genotipo Ile/Ile está relacionado con el riesgo a desarrollar cáncer de mama.^{33, 34}

En este estudio no hay diferencias significativas entre controles y casos, y el análisis de las frecuencias muestran que la población está muy alejada del equilibrio Hardy-Weimberg (Tabla 1 y 2). La frecuencia elevada del alelo Val en este estudio, se debe al 72% de heterocigotos presentes en el grupo con cáncer de mama.

Es interesante la variación entre grupos étnicos a nivel de frecuencias alélicas y los riesgos estimados. Al comparar mujeres caucásicas y afro americanas, las mujeres caucásicas presentan una frecuencia mayor del alelo Val, pese a esto, no existe asociación con el riesgo a desarrollar cáncer de mama.³²

En este estudio, la alta frecuencia del alelo Val, no tuvo asociación con el riesgo a desarrollar cáncer de mama, lo que indicaría una semejanza con las mujeres caucásicas. Las frecuencias de otras poblaciones, se encuentran en un rango de 0,10 a 0,59, la frecuencia de 0,47 del alelo Val (Tabla 2), del presente estudio, es similar a las frecuencias de poblaciones sudamericanas, como la población

chilena, (frecuencia = 0,37),⁸ y la población indígena de Brasil (frecuencia = 0,59).³⁵

Existe también semejanza con la población japonesa, cuya frecuencia informada para este alelo es de 0,38.¹¹ Estas frecuencias difieren de las presentadas para mujeres caucásicas y afro americanas, cuyas frecuencias son 0,10 y 0,22 respectivamente.^{36, 37}

Estas diferencias, pueden ser consecuencia de la variación interpoblacional, en la susceptibilidad frente al desarrollo de cáncer, así como también, pueden existir diferencias en la exposición y respuesta a agentes ambientales o endógenos junto con la condición hormonal tanto endógena como exógena.¹⁴

El análisis de las frecuencias genotípicas del polimorfismo Ile462Val, entre casos y controles de este estudio mediante el test de Chi cuadrado, no otorgan significación con el riesgo a desarrollar cáncer de mama, así como tampoco existe asociación con los receptores hormonales por sí solos o en combinación (Tablas 1 y 6).

Sin embargo, debido al alto número de heterocigotos, el alelo Val, es 1,5 veces más frecuente en individuos con RE+ y con diagnósticos histológicos que tienen un componente infiltrante, de igual manera, este polimorfismo es 2,5 veces más frecuente en individuos que tienen una expresión normal del gen HER2/neu.

El estudio del polimorfismo Ile462Val del gen CYP1A1 ha permitido analizar que es un biomarcador molecular diferente en población ecuatoriana con cáncer de mama debido a su frecuencia y riesgo no significativo, a diferencia de polimorfismos estudiados por nuestro grupo de investigación en próstata, vejiga y pulmón.³⁸⁻⁴⁰

CONCLUSIONES

En conclusión, el polimorfismo Ile462Val, Ile/Val o Val/Val no estuvo relacionado con el riesgo a desarrollar cáncer de mama en la muestra estudiada. Aparentemente, existiría una tendencia que indica que el alelo Val (individuos Ile/Val y Val/Val) es más frecuente en los casos con cáncer de mama y estaría relacionado con un buen pronóstico en la población ecuatoriana, donde los alelos Ile y Val, estarían balanceados.

Bibliografía

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59: 225 – 249.
2. National Cancer Institute. U.S. National Institutes of Health. Breastcancer [En línea]. [Citado 2010 Ene 8]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast>.
3. Cueva P, Yépez J. Epidemiología del cáncer en Quito 2003 – 2005. Registro Nacional de Tumores SOLCA. Quito, Ecuador: AH Editorial; 2009; p. 133 – 141.
4. Kawajiri K, Watanabe J, Gotoh O, Tagashira Y, Sogawa K, Fujii-Kuriyama Y. Structure and drug inducibility of the human cytochrome P-450c gene. *Eur J Biochem.* 1986; 159(2): 219 – 25.
5. Singh V, Rastogi N, Sinha A, Kumar A, Mathur N, Singh MP. A study on the association of cytochrome-P450 1A1 polymorphism and breast cancer risk in north Indian women. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 101: 73–81.
6. Masson LF, Sharp L, Cotton SC, Little J. Cytochrome P-450 1A1 Gene Polymorphisms and Risk of Breast Cancer: A HuGE Review. *Am J Epidemiol.* 2005; 161(10): 901 – 915.
7. Zhang ZY, Fasco MJ, Huang L, Guengerich FP, Kaminsky LS. Characterization of purified human recombinant cytochrome P4501A1-Ile462 and-Val462: assessment of a role for the rare allele in carcinogenesis. *Cancer Res.* 1996; 56: 3926 – 3033.
8. Quiñones L, Lucas D, Godoy J, Cáceres D, Bethou F, Varela N, et al. CYP1A1, CYP 2E1 and GSTM1 genetic polymorphisms the effect of single and combined genotypes on lung cancer susceptibility in Chilean people. *Cancer Lett.* 2001; 174: 25 – 44.
9. London S, Yuan MJ, Coetzee GA, Gao YT, Ross RK, Yu MC. CYP1A1 I462V genetic polymorphism and lung cancer risk in a cohort of men in Shangai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000; 9: 987 – 991.
10. Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, Yoshii A, Shinoda N, Wanatabe J. Identification of genetically high risk individuals to lung cancer by DNA polymorphisms of the cytochrome P-4501A1 gene. *FEBS Lett.* 1990; 263: 131–133.
11. Kiyojara C, Nakanishi Y, Inutsuka S, Takayama K, Hara N, Motohiro A, et al. The relationship between CYP1A1 aryl hydrocarbon hidroxilase activity and lung cancer in Japanese population. *Pharmacogen.* 1998; 8(4): 315 – 323.
12. Goodman MT, McDuffie LN, Terada K, Donlon TA, Wilkens LR, Guo G. Case control study of ovarian cancer polymorphisms in genes involved en catecol estrogen formation and metabolism. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001; 10: 209 – 216.
13. Shen Y, Li DK, Wu J, Zhang Z, Gao E. Joint Effects of the CYP1A1 MspI, ERα Pvull, and ERα XbaI Polymorphisms on the risk of breast cancer: Results from a population-based case-control study in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 215(2):342–7.
14. Cóppola F, Nader J, Aguirre R. Metabolismo de los estrógenos endógenos y cáncer de mama. *Rev Méd del Ur.* 2005; 21: 15 – 22.
15. Cribb AE, Knight MJ, Dryer D, Guernsey J, Hender K, Tesch M. Role of polymorphic human cytochrome P450 enzymes in estrone oxidation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15(3): 551 – 8.
16. Modugno F, Zmuda JM, Potter D, Cai Ch, Ziv E, Cummings SRM, et al. Estrogen metabolizing polymorphisms and breast cancer risk among older white women. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 93: 261–270.
17. Huang Ch, Chern H, Chang K, Cheng Ch, Hsu S, Shen Ch. Breast cancer risk associated with genotype polymorphism of the estrogen-metabolizing genes CYP17, CYP1A1, and COMT: A multigenic study on cancer susceptibility. *Cancer Res.* 1999; 59: 4870 – 4875.
18. Honkakoski P, Negishi M. Regulation of cytochrome P450 (CYP) genes by nuclear receptors. *Biochem J.* 2000; 34: 321 – 337.
19. Werck-Reichhart D, Feyereisen R. Cytochromes P450: a success story. *Genome Biol.* 2000; 1(6): 3001 – 3009.
20. Huang CS, Chern HD, Chang KJ, Cheng CW, Hsu SM, Shen CY. Breast cancer risk asociated with genotype polymorphism of the estrogen-metabolizing genes CYP17, CYP1A1, and COMT: a multigenic study on cancer susceptibility. *Cancer Res.* 1999; 59: 4870 – 4875.

21. Mitrunen K, Hirvonen A. Molecular epidemiology of sporadic breast cancer. The role of polymorphic genes involved in estrogen biosynthesis and metabolism. *Mutat Res.* 2003; 544: 9 – 4.
22. Cavalieri EL, Frenkel K, Liehr JG, Rogan E, Roy D. Estrogens as endogenous genotoxic agents-DNA adducts and mutations. *J Natl Cancer Inst Monographs.* 2000; 27: 75 – 93.
23. Nelson DR, Zeldin DC, Hoffmann S, Maltais LJ, Waite HM, Nebert DW. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants. *Pharmacogen.* 2004; 14: 1 – 18.
24. Cavalieri EL, Stack DE, Devanesan PD, Tordovic R, Dwivedy I, Higginbotham S. Molecular origin of cancer: Catechol estrogen-3,4-quinones as endogenous tumor initiators. *Proc Natl Acad Sci.* 1997; 94: 10937 – 10942.
25. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual.* New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
26. Chan DKY, Mellick GO, Buchanan DD, Hung WT, Ng PW, Woo J. Lack of association between CYP 1A1 polymorphism and Parkinson's disease in a Chinese population. *J Neural Trans.* 2002; 109: 35 – 39.
27. Stephenson FH. *Calculations for molecular Biology and Biotechnology.* San Diego, California: Academic Press; 2003.
28. Garte S. The role of ethnicity in cancer susceptibility gene polymorphisms: the example of CYP1A1. *Carcinog.* 1998; 19(8): 1329 – 1332.
29. Shin A, Kang D, Choi J, Lee K, Park SJ, Noh DY. Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) polymorphisms and breast cancer risk in Korean women. *Exp Mol Med.* 2007; 39(3): 361 – 366.
30. Boyapati SM, Shu XO, Gao YT, Cai Q, Jin F, Zheng W. Polymorphisms in CYP1A1 and breast carcinoma risk in a population-based case-control study of Chinese women. *Cancer* 2005; 103: 2228 – 35.
31. Laden F, Ishibe N, Hankinson SE, Wolff MS, Gertig DM, Hunter DJ. Polychlorinated biphenyls, Cytochrome P450 1A1, and breast cancer risk in the nurses' health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11: 560 – 1565.
32. Li Y, Millikan RC, Bell DA, Cui L, Tse CK, Newman B. Cigarette smoking, cytochrome P4501A1 polymorphisms, and breast cancer among African-American and white women. *Breast Cancer Res.* 2004; 6(4): 460 – 473.
33. Ishibe N, Hankinson SE, Colditz GA, Spiegelman D, Willett WC, Speizer FE. Cigarette smoking, cytochrome P450 1A1 polymorphisms, and breast cancer risk in the nurses' health study. *Cancer Res.* 1998; 58: 667 – 671.
34. Basham VM, Aproa DP, Healey CS, Luben RN, Day NE, Easton DF. Polymorphisms in CYP1A1 and smoking: no association with breast cancer risk. *Carcinog.* 2001; 22(11): 1997 – 1800.
35. Kvitko K, Nunes JC, Weimer TA, Salzano FM, Hutz MH. Cytochrome P4501A1 polymorphisms in South American Indians. *Hum Biol.* 2000; 72(6): 1039 – 1043.
36. Jacquet M, Lambert V, Baudoux E, Muller M, Kremers P, Gielen J. Correlation between P450 CYP1A1 inducibility, MspI genotype and lung cancer incidence. *Eur J Cancer.* 1996; 32A(10): 1701 – 6.
37. Sugimura H, Suzuki I, Hamada GS, Iwase T, Takahashi T, Nagura K. Cytochrome P-450 IA1 genotype in lung cancer patients and controls in Rio de Janeiro, Brazil. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994; 3(2): 145 – 8.
38. Paz-y-Miño C, Witte T, Robles P, Llumipanta W, Díaz M, Arévalo M. Association among polymorphisms in the steroid 5 α -reductase type II (SRD5A2) gene, prostate cancer risk, and pathologic characteristics of prostate tumors in an Ecuadorian population. *Cancer Gene Cytogene.* 2009; 189: 71 – 76.
39. Paz-y-Miño C, Muñoz MJ, López-Cortés A, Cabrera A, Palacios A, Castro B, et al. Frequency of polymorphisms pro198leu in GPX-1 gene and ile58thr in MnSOD gene in the altitude Ecuadorian population with bladder cancer. *Oncol Res.* 2010; 18: 395 – 400.
40. Paz-y-Miño C, López-Cortés A, Muñoz MJ, Cabrera A, Castro B, Sánchez ME. Incidence of the L858R and G719S mutations of the epidermal growth factor receptor oncogene in an Ecuadorian population with lung cancer. *Cancer Gene Cytogene.* 2010; 196: 201 – 203.



IV Congreso Nacional de Oncología

LOJA

22 al 25 noviembre
SOLCA núcleo de Loja

- Conferencias
- Temas libres
- Posters

Sede
Auditorio SOLCA núcleo de Loja
Av. Salvador Bustamante Celi (frente a parqueo Jipiro)

Informes:
072561500 - 2586163 ext. 2004
e-mail: docencia.solcaloja@gmail.com

Tipificación de HPV en cáncer de CÉRVIX EN INCLUSIÓN DE PARAFINA

REALIZADO EN ION-SOLCA

Dr. Carlos Marengo Baquerizo ^(a), Dr. Nery Rivadeneira Santana ^(b), Dr. Juan Carlos Ruiz Cabezas ^(c)

^(a) Jefe del Departamento de Cirugía, ^(b) Jefe del Servicio de Ginecología, ^(c) Jefe de Laboratorio Clínico. Solca Guayaquil

RESUMEN

Introducción.- Al Virus Papiloma Humano se le atribuye científicamente que es la causa de las lesiones neoplásicas intraepiteliales e invasivas del cérvix uterino y requiere incorporar ADN del virus al genoma celular.

El objetivo del presente estudio fue determinar la persistencia viral en cáncer in situ de cérvix

Material y método.- Este es un estudio prospectivo, descriptivo, realizado en 140 pacientes con diagnóstico de cáncer in situ de cérvix en bloque de parafina, realizado en la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) de Enero del 2009 a Junio 2010.

El ADN fue extraído del tejido en parafina de acuerdo a los protocolos establecidos en genotipificación de VPH, usando Linear Array (Roche).

Este método incluye la detección de 37 tipos de virus de VPH; 14 de Alto Riesgo, y 23 de Bajo Riesgo, detectados mediante 2 concentraciones de β -globina como controles internos.

Resultados.- De 140 pacientes: 33 casos fueron negativos para el virus en mención (23.6%) y 107

ABSTRACT

Introduction.- Human papillomavirus is scientifically attributed the cause of intraepithelial and invasive neoplastic lesions of the cervix and requires virus DNA incorporated into the cellular genome.

The aim of this study was to determine viral persistence in patients with in situ cervical cancer.

Material and methods.- A prospective, descriptive study with 140 patients diagnosed with in situ cervical cancer in paraffin blocks, held at SOLCA headquarters between January 2009 to June 2010.

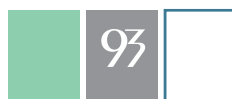
The DNA was extracted from the tissue in paraffin according to established protocols in HPV genotyping using Linear Array (Roche).

This method includes detection of 37 types of HPV virus, 14 of High Risk and 23 of Low Risk, detected by 2 concentrations of β -globin as internal controls.

Results.- From 140 patients, 33 cases were negative for the studied virus (23.6%) and 107 were positive (76.4%). The high-risk virus types

CORRESPONDENCIA:

Dr. Nery Rivadeneira Santana, Médico Cirujano Oncólogo del Servicio de Ginecología, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" Guayaquil-Ecuador, Telf.: 2288088 ext. 140, Celular: 099104925 - e-mail: neryrs@gye.satnet.net



fueron positivos (76.4%). Los virus de alto riesgo fueron los tipos 18 con 22 casos (15.75%), tipo 33 con 14 casos (10%), tipo 16 con 13 casos (9.29%), tipo 31 con 8 casos (5.71%), tipo 52 con 4 casos (2.86%), entre otros.

Conclusiones.- Este es un estudio preliminar de persistencia viral en cáncer de cérvix uterino con inclusión de parafina y el método de biología molecular donde se encontró que para la población estudiada la persistencia de VPH de AR más frecuente es el VPH 18, seguido del VPH 33 y VPH 16.

Palabras clave.- VPH, ADN, genotipificación, alto, bajo riesgo, oncogénesis.

were 18 with 22 cases (15.75%), type 33 with 14 cases (10%), type 16 with 13 cases (9.29%), type 31 with 8 cases (5.71%), type 52 with 4 cases (2.86%), among others.

Conclusions.- This is a preliminary study of viral persistence in cervical cancer diagnosed with paraffin and molecular method which revealed that in the population studied the persistence of the most common HR HPV was HPV 18, 33 and 16.

Key words.- HPV, DNA, genotyping, high risk, low risk, oncogenesis

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es una de las neoplasias más frecuentes a nivel mundial después del cáncer de mama en la mujer. Se diagnostican más de 500.000 casos nuevos anualmente en el mundo y fallecen más de 274.000 al año¹ Se considera que más del 80% se encuentran en países en vías de desarrollo como en América Latina, el Caribe, África Subsahariana y Asia.¹⁻³

El virus del papiloma humano (VPH) es el causante del cáncer de cuello uterino y desde hace algunos años el Profesor Harold Hausen^{4, 5} ha investigado sobre el potencial oncogénico, en el cual mediante diferentes pruebas pudo observar que la población con actividad sexual era más propensa al cáncer de cuello uterino y se lo asoció con el agente infeccioso del VPH.

Se considera que existen más de 150 tipos de virus papiloma humano de los cuales más de 40 afectan a la región genital, algunos de estos tienen un alto potencial cancerígeno por lo que se los dividen en virus de alto riesgo (AR) y de bajo riesgo (BR). De acuerdo a como se asocian a los tumores y a su potencial oncogénico. Los virus se los identifica por números. Los virus de AR son los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 y los VPH de BR son los VPH 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 73, 80, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39 y CP6108⁶

El VPH es considerado el factor principal o causante del cáncer de cérvix posterior a ser transmitido por relación sexual y que a través de abrasiones microscópicas, se alojan en el epitelio de la mucosa y/o piel persistiendo por meses

o años. Para el desarrollo del cáncer cérvico-uterino se requiere de la integración del ADN de un virus VPH (genoma vírico) a las cadenas del ADN de una célula (genoma celular) atacado por el virus y que va a modificar el mensaje genético celular. Ya que al transcribir un RNA patológico va a provocar síntesis anormal de proteína y conducir a la oncogénesis.^{7, 8}

Inicialmente y de manera preferencial el virus se aloja en la capa basal de la zona de transformación del cérvix para provocar cambios en el epitelio. Estos pueden quedar en forma silenciosa todo el tiempo o activarse causando lesiones premalignas como son las neoplasias intracelulares (NIC) de bajo grado y alto grado. Sin embargo, muchas de estas lesiones pueden retroceder o desaparecer, considerando incluso que las NIC de bajo grado pueden retroceder en un 70%. Por otra parte, algunas se transformarán en cáncer in situ, en la que puede tener crecimiento progresivo rápido o lento a cáncer infiltrante, donde las lesiones virales son difíciles de encontrar. Los virus pueden alojarse en cualquier otra estructura fuera del área ginecológica, ano, boca, faringe, pene, escroto, etc.^{2, 9, 10}

Existen otros factores que deben de considerarse como factores adyuvantes dentro de los factores de riesgo del cáncer cérvico-uterino: tabaquismo, inmunosupresión por HIV, Chlamydia trachomatis, herpes genital, múltiples parejas, relaciones sexuales precoces, tratamientos con hormonas, anticonceptivos, Dietilestilbestrol y otras^{7, 8, 10, 11}

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, descriptivo, en el que se

revisaron 383 casos diagnosticados como cáncer in situ de cuello uterino en el Instituto Oncológico Nacional de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (ION-SOLCA) de Guayaquil, Ecuador para un periodo de 18 meses, desde Enero 2009 a Junio 2010. De las cuales se incluyeron 140 pacientes escogidos al azar a quienes la Institución cubrió los costos del estudio del VPH para la realización del presente trabajo.

La identificación del material genético del VPH y su genotipos fue realizada mediante el método Linear Array (Linear Array Genotyping Test – Roche)¹² que permite la identificación de 37 genotipos de VPH usando Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) del genoma viral y posteriormente hibridando una tirilla con sondas específicas para detectar los 14 tipos de VPH de alto riesgo (VPH AR: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) y 23 tipos de HPV de bajo riesgo (VPH- BR: 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39 y CP6108), siguiendo las indicaciones técnicas del proveedor. Además este método contiene como control interno sondas que corresponden al gen de la β-globina que determina la presencia de suficiente material celular en las muestras biológicas que se estudian.

Un resultado es considerado como válido cuando las dos bandas del control interno de β-globina positivas. Para la identificación de los diversos tipos de VPH, se comparan las señales de hibridización con el patrón en la cartilla diagnóstica.

RESULTADOS

Se incluyeron 140 casos de cáncer in situ cuyas muestras de ADN obtenidas mediante bloques de parafina fueron estudiadas. Se consideraron como validables aquellos casos en que ambas bandas del control interno de la β-Globina fueron positivas. De los 140 casos, 107 (76.4%) fueron positivos para VPH y 33 (23.6%) fueron negativos. En las 107 mujeres que fueron positivas se encontraron 148 infecciones por VPH, de las cuales fueron más frecuentes los tipos AR que los BR (80 versus 68 infecciones). El 46% de pacientes infectadas involucran a un solo tipo de VPH de AR. Los tipos de AR más comunes en orden de frecuencia fueron VPH 18, 33, 16, 31, 52, 68, 51, 56, 58, 45, 59, 35, 39 que corresponden al 54% (80 de 148) del total de infecciones AR (únicas y múltiples). De los casos positivos se encontró infección única por tipo 16 con 7 casos y tipo 18 con 14 casos. En la misma secuencia, el tipo 18 estuvo asociado a otros tipos de HPV AR en 3 casos y a otro tipo de VPH BR en 4 casos (3 casos asociado al tipo 11 y 1 caso al

tipo 6); y el tipo 16 estuvo asociado a otro de HPV AR (tipo 31) en 1 caso y a tipos de HPV BR en 5 casos (3 casos con el tipo 11 y 2 casos con el tipo 6). (Fig.1)

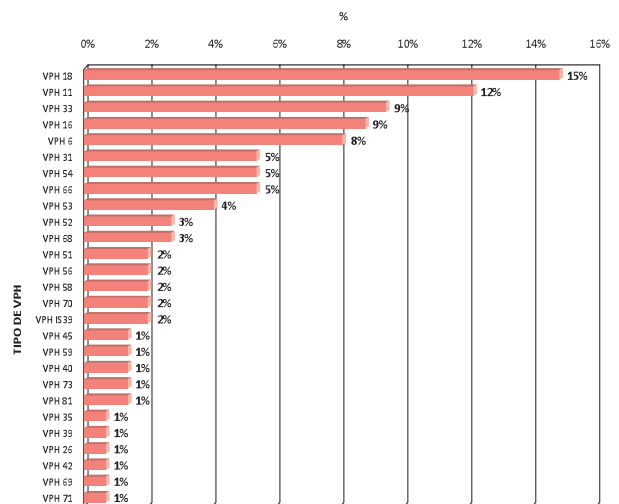


Fig. 1.- Infecciones por Virus Papiloma Humano (VPH) según tipo de VPH, SOLCA Guayaquil, Enero 2009 a Junio 2010.

Así mismo se identificaron infecciones únicas por tipos de alto riesgo (aparte de los tipos 16 y 18) en 28 pacientes. Los tipos de VPH de alto riesgo identificados con mayor frecuencia fueron el tipo 33 (7 casos), tipo 66 (6 casos), tipo 31 y 68 con 3 casos cada uno. El tipo 52 y 56 fueron identificados en 2 casos cada uno. Los tipos 45, 51 y 59 fueron identificados en un caso respectivamente. (Tabla 1)

Los tipos de AR (excepto el 16 y 18) estaban también asociados a otros tipos de AR en siete pacientes; el tipo 31 y 33, 51 y 52 en dos ocasiones. Las asociaciones entre los tipos 33 y 35, tipo 33 y 40, tipo 56 y 58; y el tipo 66 y 68, en un caso cada uno.

Si bien los tipos de BR no están relacionados con cáncer de cuello uterino, fueron encontrados 18 casos en los que sólo se identificó un tipo de BR; siendo el tipo 11 y el 6 los más frecuentes (tipo 11, 4 casos; y el tipo 6 con 2 casos). En los 12 casos restantes fueron hallados otros tipos de VPH BR.

Finalmente se identificaron infecciones dobles (por dos tipos) de VPH BR. Dentro de estas, el tipo 6 estuvo asociado al tipo 11 y al tipo 54 en 2 casos respectivamente, al 53 en un caso. Por otro lado el 11 identificado en un caso asociado al 54. Diversas otras asociaciones entre tipos de VPH BR (excepto el tipo 11 y 6) fueron identificadas en 6 casos más.

Se obtuvo 1 caso de VPH AR junto con 2 VPH BR, que fueron identificados como VPH 18, 11, 6.

Tabla 1.- Distribución de los tipos virales encontrados en mujeres con cáncer de Cérvix In Situ

TIPO DE VPH	No.	Frec. Rel. %	
		GRUPO	TOTAL PCTES 107
TOTAL PACIENTES	140	100%	
VPH -	33	23.6%	
VPH +	107	76.4%	
VPH + AR	77	72.0%	
VPH + BR	30	28.0%	
1. PACIENTES CON VPH DE ALTO RIESGO (AR)			
VPH 18	14	28.6%	13.1%
VPH 16	7	14.3%	6.5%
VPH 33	7	14.3%	6.5%
VPH 66	6	12.2%	5.6%
VPH 31	3	6.1%	2.8%
VPH 68	3	6.1%	2.8%
VPH 52	2	4.1%	1.9%
VPH 56	2	4.1%	1.9%
VPH 58	2	4.1%	1.9%
VPH 51	1	2.0%	0.9%
VPH 45	1	2.0%	0.9%
VPH 59	1	2.0%	0.9%
SUBTOTAL	49	100%	45.8%
2. PACIENTES CON VPH DE ALTO RIESGO Y ALTO RIESGO (AR+AR)			
VPH 18-31	2	16.7%	1.9%
VPH 33-31	2	16.7%	1.9%
VPH 51-52	2	16.7%	1.9%
VPH 18-33	1	8.3%	0.9%
VPH 33-35	1	8.3%	0.9%
VPH 33-40	1	8.3%	0.9%
VPH 16-31	1	8.3%	0.9%
VPH 66-68	1	8.3%	0.9%
VPH 56-58	1	8.3%	0.9%
SUBTOTAL	12	100%	11.2%
3. PACIENTES CON VPH DE ALTO RIESGO Y BAJO RIESGO (AR+BR)			
VPH 18-11	3	18.8%	2.8%
VPH 16-11	3	18.8%	2.8%
VPH 16-6	2	12.5%	1.9%
VPH 33-11	2	12.5%	1.9%
VPH 18-6	1	6.3%	0.9%
VPH 51-11	1	6.3%	0.9%
VPH 45-11	1	6.3%	0.9%
VPH 39-IS39	1	6.3%	0.9%
VPH 66-70	1	6.3%	0.9%
VPH 18-11-6 (*)	1	6.3%	0.9%
SUBTOTAL	16	100%	15.0%
4. PACIENTES CON VPH DE BAJO RIESGO (BR)			
VPH 11	4	22.2%	3.7%
VPH 6	2	11.1%	1.9%
VPH 54	2	11.1%	1.9%
VPH 53	2	11.1%	1.9%
VPH IS39	2	11.1%	1.9%
VPH 73	1	5.6%	0.9%
VPH 71	1	5.6%	0.9%
VPH 70	1	5.6%	0.9%
VPH 26	1	5.6%	0.9%
VPH 69	1	5.6%	0.9%
VPH 81	1	5.6%	0.9%
SUBTOTAL	18	100%	16.8%
5. PACIENTES CON VPH DE BAJO RIESGO Y BAJO RIESGO (BR+BR)			
VPH 6-11	2	16.7%	1.9%
VPH 6- 54	2	16.7%	1.9%
VPH 6-53	1	8.3%	0.9%
VPH 11-54	1	8.3%	0.9%
VPH 53-54	3	25.0%	2.8%
VPH 6-70	1	8.3%	0.9%
VPH 40-81	1	8.3%	0.9%
VPH 42-73	1	8.3%	0.9%
SUBTOTAL	12	100.0%	11.2%
TOTAL PACIENTES INFECTADAS	107		100%

(*) Una paciente reportó 3 infecciones de VPH de 18 AR-11 BR-6 BR

DISCUSIÓN

La asociación entre VPH y cáncer de cuello uterino es indiscutible. Si bien todos los casos que fueron incluidos fueron diagnosticados como cáncer in situ de cuello, en algunos de los bloques de parafina el ADN estuvo fragmentado lo que hizo imposible su uso en la técnica Linear Array. Probablemente en las muestras de las pacientes en cuyos bloques de parafina no se encontró material, esto ocurrió debido a que en el cáncer in situ las lesiones son muy pequeñas y luego del estudio anatomopatológico ya no se encontraba el tejido para que coincidiera este tipo de cáncer con lesiones virales; por tanto, no había la presencia del genoma del VPH o de tipos de VPH AR. Es así que se encontraron 33 muestras negativas.

Se destaca la presencia de manera importante en este estudio del VPH tipo 18 (22 casos de los 107 positivos); tanto en infecciones únicas así como junto con otros tipos de alto y bajo riesgo. El tipo 16, ocupa el tercer lugar en 13 de 107 casos que resultaron positivos. Lo que confirma lo descrito en un estudio previo por uno de los coautores de este artículo. El VPH tipo 66 era considerado como un tipo de bajo riesgo, sin embargo en la casuística presentada se lo vincula a casos de LIE de alto grado o cáncer.

Si bien se observaron en solo 12 casos, encontramos diversas asociaciones entre dos tipos de VPH de alto riesgo que nos motiva a impulsar la extensión de este estudio para determinar los tipos del virus que circulan en nuestra población.

No existen trabajos de genotipificación con el método Linear Array (37 genotipos) en nuestra población. Este es a nuestro conocer el primero en que se revisan los tipos de VPH presentes en casos diagnosticados como cáncer in-situ.

Se confirma que el tipo de VPH más comúnmente identificado en poblaciones latinoamericanas, a diferencias de las casuísticas europeas y norteamericanas¹, es el tipo 18 (22 casos de los 107 positivos); tanto en infecciones únicas así como junto con otros tipos de alto y bajo riesgo. El tipo 16, ocupa el tercer lugar en 13 de 107 casos que resultaron positivos.^{1-3, 12 - 15}



Pero es importante notar que el VPH 33 se encontró en 14 casos de 107 por lo que ocupa el segundo lugar en este estudio.

Además se han reportado inconvenientes sobre la sensibilidad de los métodos convencionales de citología que determinan un elevado riesgo de errores diagnósticos, tanto de falsos positivos como de falsos negativos. Por lo que se plantea la posibilidad de incluir métodos moleculares en el screening de infecciones por VPH, lesiones premalignas y malignas dentro de los algoritmos de control ginecológico.¹⁵⁻¹⁷

CONCLUSIONES

Este es un estudio preliminar, de tipo exploratorio de persistencia viral para investigación de cáncer de cérvix uterino, con diagnóstico en bloque de parafina y el método de biología molecular, en el cual el resultado de VPH de alto riesgo más frecuente es el VPH 18, seguido del VPH 33 y luego el VPH 16. En cuanto a la presencia de VPH BR el 11 es el más frecuente, seguido por el VPH 6. Por lo que se sugiere continuar realizando las investigaciones sobre VPH y cáncer de cérvix uterino a través de métodos moleculares.

El examen de PCR podría considerarse como un marcador excelente de riesgo de neoplasia de cérvix, que nos permite mantener un mejor seguimiento en los pacientes con lesiones de alto riesgo y virus de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization: World Cancer Report 2008. Lyon, Francia: IARC- International Agency for Research on Cancer; 2008
2. Garcia M, Jemal A, Ward EM, Center MM, Han Y, Siegel RL, et al. Global Cancer Facts and Figures Atlanta, GA: IARC- International Agency for Research on Cancer ; 2008; p. 1-9, 23-28.
3. Ye Jing; FeiHuali; Ye Feng; LüWeiguo; Xie Xing, Ye Jing.Risk Factors Triage on High-Risk Human Papillomavirus Testing Screening.International Journal of GynecologicalCancer. [Seriada en línea] 2010 [Citado 2010 Nov 2010 4]; 20 (8):[7 páginas]. Disponible en:<http://journals.lww.com/ijgc/toc/2010/11000>.
4. Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, Zur Hausen H. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. The EMBO Journal. 1984; 3(5):1151-1157
5. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, Zur Hausen H. A papillomavirus DNA from cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. Proc Natl Acad Sci USA. June 1983; 80(12): 3812-15
6. Franco EL. Primary screening of cervical cancer with human papillomavirus tests. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003; 51: 89-96
7. Botella J, Clavero J. Tratado de Ginecología- El carcinoma del Cuello Uterino. 14va ed. Barcelona- España: Editorial Científica Médica; 1993; p. 883-891.
8. García J, Molina J, Blasco E-Olaetxea. El virus del papiloma humano y el cáncer cervical. InvestClín. 2010; 51(2): 1-16
9. Black CC, Bentley HA, Davis TH, Tsongalis GJ. Use of a linear array for the detection of human papillomavirus genotypes in head and neck cancer. Arch Pathol Lab Med. 2010 Dec;134(12):1813-1817.
10. Wallin K, Wiklund F, Angstrom T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G, et al. Type specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. N Engl J Med. 1999; 341 (22): 1633-1638
11. Chaturvedi A. Beyond cervical cancer: Burden of other HPV: Related cancers among men and women. J AdolescHealth. 2010; 46 (4 Suppl):S20-26
12. Linear Array HPV Genotyping Test ROCHE

- (Diagnostic In vitro). Manheim, Alemania: Roche DiagnosticsGmbH; 2006; p. 1-3
13. Molano M, Murillo R, Cano A, Gamboa Ó, Ardila J, Mejía J, et al. Detección y tipificación del virus del papiloma humano (VPH) en mujeres con cáncer de cuello uterino en Bogotá y Barranquilla. Procedimientos técnicos y de diagnóstico. Rev Colomb Cancerol. [Seriada en línea] 2010; 14(2): 78-87. Disponible en: [http://www.cancer.gov.co/documentos/RevistaCC2010%20Vol%2014\(2\)/Detecci%C3%B3n%20y%20tipificaci%C3%B3n%20del%20virus%20del%20\(VPH\)_pag_78_87.pdf](http://www.cancer.gov.co/documentos/RevistaCC2010%20Vol%2014(2)/Detecci%C3%B3n%20y%20tipificaci%C3%B3n%20del%20virus%20del%20(VPH)_pag_78_87.pdf). Consultado: Abril 11, 2011.
14. Muñoz N, Bosch FX, Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group.: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003 Feb 6; 348(6):518-27.
15. Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M. Colposcopia. Principios Básicos. México: Editorial McGraw Hill; 2008; Cap. 1-4
16. Kuramoto H, Sugimoto N, Lida M. Screening for cancer of the cervix with simultaneous pap smear and colposcopy. The efficacy of Pap smear and colposcopy. Kanagawa, Japan. Eur J Gynaecol Oncol. [Seriada en línea] 2011; 32(1): 73-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21446330>. Consultado: Abril 14, 2011
17. Huh WK. The changing face of cervical cancer screening in the United States. J Natl Compr Netw. [Seriada en línea] 2010 Dic; 8(12): 1329-30. United States. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21147899>. Consultado: Abril 14, 2011.

Del Editor

AUTORES Y AUTORÍA

La paternidad literaria da el crédito y ratifica la responsabilidad total del trabajo realizado y publicado. Significa haber trabajado lo suficiente en la concepción, elaboración del trabajo, análisis de la información y en la escritura del manuscrito. Todas las personas designadas como autores deben calificar para obtener la paternidad literaria. La jerarquía de la paternidad debe ser una decisión conjunta de los coautores. Cada uno de ellos debe haber participado lo suficiente en el trabajo para adquirir responsabilidad pública de su contenido.

El crédito de la paternidad literaria debe basarse en las contribuciones para:

- a.- La concepción, el diseño y el análisis de los datos.
- b.- La elaboración del artículo o la revisión crítica de su contenido intelectual.
- c.- La aprobación final del material a publicarse.

Los tres tipos de contribuciones tienen que cumplirse. Solo la participación en la recaudación de fondos o de datos no justifica la paternidad literaria. La supervisión en general del grupo de investigación tampoco es suficiente. Los editores pueden solicitar a los autores que describan cada una de las contribuciones proporcionadas, ya que esta información puede ser publicada.

Adaptado de: JAMA 1996; 276:75

Eficacia de la conización cervical con radiofrecuencia

EN PACIENTES DIAGNOSTICADAS CON NIC II y NIC III
DEL SERVICIO DE PATOLOGÍA CERVICAL y COLPOSCOPÍA
DE SOLCA QUITO (2003-2004)

Dr. William García Vargas^(a), Dra. Gladys Alfaro Paredes^(b), Dr. Leopoldo Tinoco^(c), Dr. Ángel Aguagallo Jerez^(d)

^(a)Especialista en Ginecología y Obstetricia

^(b)Médico General

^(c)Especialista en Ginecología y Obstetricia - Jefe del Servicio de Patología Cervical de Solca-Quito.

^(d)Especialista en Ginecología y Obstetricia

RESUMEN

Introducción.- La conización con radiofrecuencia o Cono-Lletz es un procedimiento que consiste en la extirpación o destrucción de los tejidos por medio de la conversión de la energía en calor debido a la resistencia del tejido al paso de la corriente alterna por alta frecuencia se utiliza en las NIC de cualquier grado. El estudio efectuado tuvo como objetivo evaluar los resultados del tratamiento con el método de Cono-Lletz en mujeres con diagnóstico de NIC II y NIC III. También se pudo identificar en la población atendida algunos de los factores de riesgo y evaluar por medio del seguimiento citocolposcópico, la persistencia o la aparición de recidiva de neoplasia a los 6 y 12 meses.

Material y Métodos.- Estudio retrospectivo, observacional que incluyó 71 pacientes con diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo grado, de alto grado y cervicitis crónica del servicio de Colposcopia de SOLCA Quito durante el período comprendido entre el año Enero del 2003 a Diciembre del 2004.

Resultados.- De 200 pacientes atendidos en ese periodo, se incluyeron 71 pacientes con diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo grado, de alto grado y cervicitis crónica. El grupo de mayor incidencia fue en edades comprendidas entre los 30 y 58 años,

ABSTRACT

Introduction.- Conization by large loop excision of the transformation zone (LLETZ) with radiofrequency is a procedure that destroys tissues by turning energy into heat due to the tissue's resistance to the alternate current by high frequency. It's used with any type of CIN. The study aimed to evaluate the results of treatment with the Cone-LLETZ in women diagnosed with CIN II and CIN III. It also could be identified in the population served some of the risk factors and evaluate by means of cytological and colposcopic follow-up, persistence or relapse of tumor at 6 and 12 months.

Material and methods.- A retrospective study was conducted in 71 patients with low grade intraepithelial lesion, high-grade intraepithelial lesion and chronic cervicitis in SOLCA Quito during the between January 2003 to December 2004 .

Results.- 200 patients were treated, 71 were included for this study with low grade intraepithelial lesion, high-grade intraepithelial

CORRESPONDENCIA:

Dra. Gladys Alfaro Solca Guayaquil Telf. 2288088 ext 170 Dpto. de Imágenes
e-mail: gladys_alfaro1@hotmail.com

donde el informe histopatológico determinó que el epitelio blanco (43.1%) fue la imagen observada más frecuentemente durante la colposcopia. También se apreció que para el grupo total, la tasa de éxito del tratamiento de las lesiones cervicales mediante una conización con radiofrecuencia fue del 85.9% a los 6 meses y del 97.2 % a los 12 meses

Conclusiones.- La colposcopia permite delimitar estrictamente la lesión para orientar adecuadamente las biopsias y/o conos. La conización con radiofrecuencia es un procedimiento sencillo y económico. Además de ser eficaz como tratamiento de las lesiones intraepiteliales. La duración del procedimiento y sangrado de la paciente dependen de la gravedad de la lesión, las características clínicas de la paciente y de la experiencia del profesional.

Palabras clave.- Conización, cono, lesión intraepitelial, colposcopia, citología.

INTRODUCCIÓN

Pocas entidades diagnósticas pueden ser tan devastadoras emocionalmente para una mujer como el descubrimiento de cáncer, cuya incidencia real, es difícil de calcular. Sin embargo en el mundo hay cerca de 500.000 casos nuevos por año de cáncer de cérvix, lo que representa un 12% de todos los cánceres diagnosticados en mujeres. Cada año en Estados Unidos se diagnostican unas 600.000 mujeres con neoplasia intraepitelial cervical así como 16.000 casos nuevos de cáncer y 5.000 defunciones ¹⁻⁵

Las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) agrupadas como grado II y III se caracterizan por variaciones del tamaño celular y nuclear y con mitosis normales o anormales que no invaden el estroma pero pueden extenderse hacia las glándulas endocervicales y ocupar hasta los tres tercios de todo el espesor cervical. ⁶

La citología cervicovaginal por el método de Papanicolaou implantada en forma general en la década de los años 50, la colposcopia y el estudio histopatológico siguen siendo hoy en día los métodos más útiles y baratos para el estudio de las lesiones escamosas preinvasoras (displasia y carcinoma in situ) del cérvix. Lo que permite hacer un seguimiento de todas las pacientes con cualquier grado de displasia. ^{1,2,7-9}

La conización cervical es el método más exacto

lesion and chronic cervicitis diagnosis. The group of highest incidence was women with ages ranged between 30 and 58 years where the pathology report showed that the type of image observed more frequently during the colposcopy was white epithelium (43.1%). Also it was achieved a successful rate of 85,9% at 6 months and of 97,2% at 12 months.

Conclusions.- Colposcopy allows a correct delimitation of the injury to guide properly biopsies and / or cones. Radiofrequency Conization is a simple and economical procedure and effective in the treatment of intraepithelial lesions.

Key words.- Conization, cone, intraepithelial lesion, colposcopy, cytology.

para el diagnóstico y tratamiento de las neoplasias porque permite conocer la extensión de la lesión y consiste en hacer una escisión anular del tejido cervical o zona de transformación con el uso de un electrodo de asa monopolar o por radiofrecuencia. Éste es un procedimiento inocuo, de bajo costo y eficaz con mínimos porcentajes de recaídas. ⁶

Aunque en este estudio no se tomaron datos de enfermedades de transmisión sexual, el HPV es considerado uno de los factores etiológicos más relacionado con lesiones preinvasoras del cuello del útero. Un estudio realizado en 22 países alrededor del mundo, reportó que el HPV-16 es el responsable del 54% del cáncer de cérvix asociado a este tipo de virus, seguido del HPV-18 (15%), HPV-45 (9%) y HPV-31(6%). ¹⁰⁻¹⁴

En la zona de transformación es donde actúan los agentes con potencial carcinogénico (VPH), dando origen a la metaplasia atípica. La duración de la enfermedad, desde displasia leve a cáncer invasivo puede ser de 10 a 20 años. Probablemente, menos del 15 % de todas las displasias no tratadas progresarán a carcinoma in situ.

Sin embargo, un gran número de carcinomas in situ progresarán a cáncer invasivo sino se tratan, se debe considerar la posibilidad de que puede existir regresión y recurrencia. El carcinoma in situ del cuello uterino tiene mayor incidencia en la tercera y cuarta década de la vida, disminuyen progresivamente después de la quinta década y no existen después de los 60 años. ^{10,12,15,16}

El presente estudio se realizó con el objetivo de evaluar los resultados del tratamiento con el método de Cono-Lletz en mujeres con diagnóstico de NIC II y NIC III. También se pudo identificar en la población atendida algunos de los factores de riesgo, como son: inicio temprano de vida sexual, múltiples parejas sexuales, paridad, entre otros. Además, se pudo evaluar por medio del seguimiento citocolposcópico, la persistencia o la aparición de recidiva de neoplasia a los 6 y 12 meses.

MATERIAL Y MÉTODOS

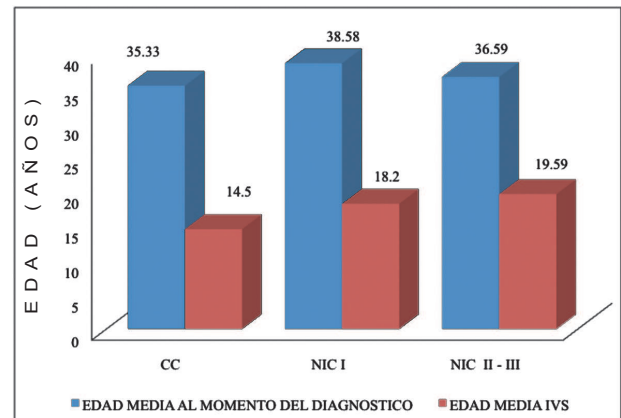
Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo de un universo de 200 pacientes con resultados de biopsias positivas para NIC II y III atendidos en el Servicio de Patología Cervical y Colposcopia en el Hospital de SOLCA en Quito, en el período comprendido entre Enero del 2003 a Diciembre del 2004, en quienes se realizó como tratamiento conización con radiofrecuencia. Se incluyeron los pacientes que eran mayores de 30 años, no estaban embarazadas. En cuya muestra cervical había discordancia colpo-histopatológica, con resultado de biopsia positiva para NIC II y III y en las cuales se tenía certeza suficiente de que podían acudir a los controles. Se excluyeron a los pacientes con biopsia positiva para carcinoma invasor, en cuyo muestra se encontró cérvix umbilicado hipotrófico con fondo de saco vaginales borrados. También aquellos en los cuales se adoptaron otros procedimientos de tratamiento como por ejemplo la histerectomía y por último en pacientes que se negaron a participar o había falta de conocimiento para la recolección de información.

La muestra quedó conformada por 71 pacientes atendidas en la consulta externa que reunían los criterios de inclusión ya mencionados. Se efectuó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central con variables cuantitativas, presentando los datos en forma estratificada de tabla cruzada y prueba de Chi-Cuadrado.

Se registraron las siguientes variables: Edad, nivel de instrucción, edad de inicio de vida sexual activa (mayores de 17 años), número de parejas sexuales de (0 a 5), multiparidad, resultados de la citología y biopsia iniciales: cervicitis crónica (CC); lesión intraepitelial de bajo (LIEBG) y alto grado (LIEAG). El cálculo de la muestra se realizó considerando principalmente la probabilidad de encontrar un nivel de confianza del 95%.

RESULTADOS

De la muestra de 71 pacientes, la edad promedio al momento del diagnóstico fue de $37,01 \pm 6.31$ años y para el grupo de las mujeres diagnosticadas por conización de lesiones de alto grado fue 36.59 ± 6.25 . La edad promedio de inicio de la vida sexual para el grupo estudiado ocurrió alrededor de los 18.7 ± 3.2 años y para las pacientes con lesiones de alto grado fue de 19.59 años. (Fig. 1)



IVS: Inicio de Vida Sexual

Fig. 1.- Edades promedios de acuerdo al tiempo de diagnóstico y de inicio de vida sexual según patología.

El 28.2% de los casos fueron diagnosticados como NIC II y 36.6% como NIC III por la técnica de conización. (Fig. 2)

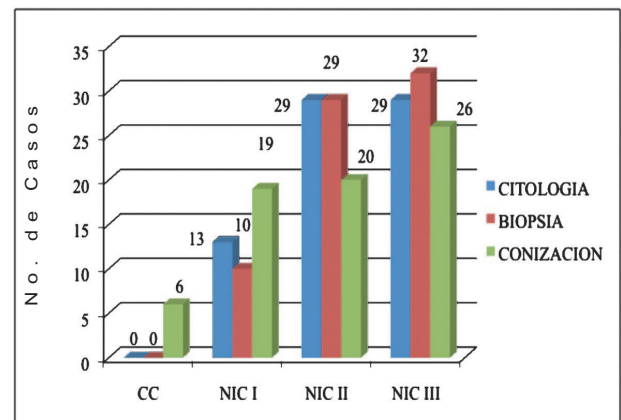


Fig. 2.- Distribución de Diagnósticos encontrados de acuerdo a técnica utilizada.

Dentro de los factores de riesgo en pacientes sometidas a conización con diagnóstico definitivo presentaron un riesgo de menos 0,01% tomando en consideración el inicio de la vida sexual; y un riesgo de menos 0,05% con la variable del número de gestas. (Tabla 1)

TABLA 1. Factores de Riesgo estudiado en las pacientes sometidas a conización según diagnósticos definitivos Solca - Quito Enero a Diciembre del 2003- 2004

Factor de Riesgo	CC (n=6)	LIE - BG (n=19)	LIE - AG (n=46)	P
IVSA	15 ± 3,3	18 ± 3,5	20 ± 2,6	< 0,01
NCS	2 ± 0,8	2 ± 0,6	2 ± 0,7	Ns
NG	6 ± 2,5	45 ± 1,7	± 1,7	< 0,05

CC=cervicitis crónica; LIE-BG=lesión intraepitelial bajo grado; LIE-AG=lesión intraepitelial alto grado. IVSA=inicio vida sexual activa; NCS=número de compañeros sexuales; NG=número de gestas.

El tiempo promedio empleado para realizar la conización fue de 7.3 minutos, la cantidad de sangrado promedio fue de alrededor de 5cc.

La frecuencia de imágenes colposcópicas sospechosas según el diagnóstico definitivo de las pacientes fue del 43,14% (66 lesiones) a predominio de epitelio blanco, seguida del 18,95% (29 lesiones) con el tipo de imagen de vasos atípicos, como se presenta en la figura 3.

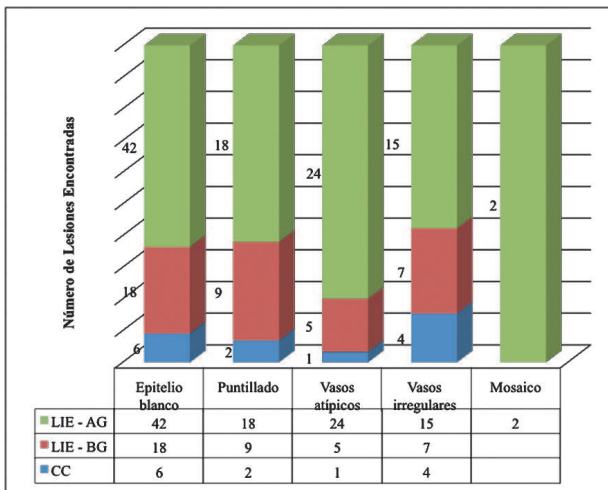


Fig. 3.- Distribución de Imágenes colposcópicas sospechosas de acuerdo al diagnóstico definitivo de la muestra estudiada.

En relación a los resultados de la citología y biopsia posconización se encontró un predominio del 90,14% de LIE-AG en la citología; y un 83,10% de LIE-AG en la biopsia (n=71). Tabla 2.

En la figura 4 se presentan los resultados a 6 y 12 meses en cuanto a la evolución de las lesiones cervicales mediante una conización con radiofrecuencia, de las que se aprecia que 40 de las pacientes con NIC II - III presentaron citología clase II o Bethesda negativo y a los 12 meses 44 pacientes de este mismo grupo fueron Bethesda negativo.

TABLA 2. Distribución de los resultados de la citología y biopsia, según diagnóstico definitivo (post-conización) de las pacientes. SOLCA - QUITO Enero del 2003 a Diciembre 2004

RELACIÓN ENTRE RESULTADOS	CC (n=6)	LIE BG (n=19)	LIE - AG (n=46)	Total (n=71)
Resultados citología				
LIE bajo grado	----	5	2	7 (9,86%)
LIE alto grado	6	14	44	64 (90,14%)
Resultados Biopsia				
Cervicitis crónica	-----	1	2	3 (4,23%)
LIE bajo grado	1	7	1	9 (12,68%)
LIE alto grado	5	11	43	59 (83,10%)

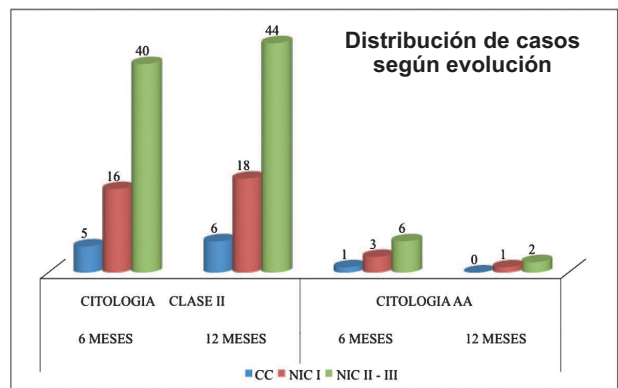


Fig. 4.- Evolución de las pacientes sometidas a conización a los 6 y 12 meses del estudio.

DISCUSIÓN

El cono LLETZ (Large Loop Excision Transformation Zone), también conocido como LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure), consiste en la excisión de la zona de transformación usando un electrodo de asa monopolar. Este procedimiento de excisión electroquirúrgica es el refinamiento de una biopsia pequeña con asa usada por René Cartier en los años cincuenta.

Esta técnica tiene muchas ventajas, puesto que preserva el tejido para examen histológico, proporciona una muestra con bordes de alta precisión, sirve de diagnóstico y tratamiento, mínimo sangrado y tiempo operatorio muy corto, entre otras.

La conización se considera como tratamiento definitivo del LIE en sus diferentes modalidades, cuando los límites exactos de la lesión se pueden definir por colposcopia o cuando la muestra de histopatología tiene márgenes completamente libres después de una evaluación cuidadosa del cono⁶

En esta investigación se procuró analizar la utilidad del diagnóstico precoz de las LIE y los posibles beneficios del tratamiento mediante conización por radiofrecuencia. En nuestros hallazgos se ha podido observar una mayor frecuencia de lesiones severas en un grupo de mujeres jóvenes (36.5 ± 2.6 años), de forma similar a otros reportes.

El no haber encontrado diferencias en cuanto a la edad de las pacientes de los grupos de estudio, concuerda con datos de la literatura mundial, si bien otros reportes han comunicado que las formas invasoras pueden ser más frecuentes a ciertos grupos etarios.^{15,16}

En el grupo de mujeres investigadas, el factor de riesgo más identificado fue la multiparidad (59.1%). El inicio de la vida sexual ocurrió alrededor de los 18.7 ± 3.2 años, y este inicio de la actividad sexual fue más temprano en el grupo de mujeres con diagnóstico definitivo de cervicitis crónica (14.5 ± 3.3 años) (Fig. 1 y 2).. Ésta teoría podría volverse más consistente si se considera el número de compañeros sexuales declarado por las pacientes de este estudio (1.7 ± 0.7 parejas). (Tabla 1)

La presencia de lesiones en las mujeres del estudio con CC sumaron 13 tipos, con NIC I fueron 39 lesiones y para NIC II – III fueron 101. Lo que demuestra un incremento de lesiones en función de la severidad del diagnóstico realizado por conización, tal como lo reportan otros autores.

Respecto al procedimiento utilizado para el tratamiento de nuestras pacientes, los hallazgos mostraron que el tiempo promedio empleado (7.3 minutos) fue algo superior al referido en la literatura especializada (5.4 minutos).

Sin embargo, la variabilidad en cuanto la extensión y gravedad de la lesión, así como los antecedentes de multiparidad, la técnica del rodete y la experiencia del cirujano que realiza la conización, son factores condicionantes de estos resultados.¹⁷⁻²⁰

Como la citología es un examen de screening sensible pero de baja especificidad (95% y 20% en este trabajo), resulta comprensible que aunque un 90.2% de las pacientes (n=64) ingresaron al estudio con un resultado citológico de LIE-AG y el porcentaje restante (9.8%) como LIE-BG.

Luego de la extirpación del cono el estudio histopatológico del mismo arrojara como resultados un menor número de casos de LIE-AG (n=44), lo que representaría al menos 20 falsos positivos y apenas 5 verdaderos negativos para una LIE de alto grado (Tabla 2).^{7,8,17,18}

El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar los resultados que se obtienen a los 6 y 12 meses luego del tratamiento de las lesiones intraepiteliales mediante la conización con radiofrecuencia. En este sentido, el 85.9% de las pacientes presentaron citologías tipo Bethesda negativo en los primeros seis meses posteriores al tratamiento (Fig. 4).

De los 7 casos que fueron calificados como recurrencias, la mayoría correspondieron a reportes de Ascus (De sus siglas en Inglés que corresponden a reporte de células escamosas atípicas de significancia indeterminada) Agus (De sus siglas en Inglés que corresponden a reporte de células glandulares atípicas de significancia indeterminada).

Los tres casos detectados de tipo LIE de bajo grado se presentaron exclusivamente en el grupo de pacientes que eran portadoras de una lesión de mayor severidad (LIE-AG). De estas tres pacientes, dos que tenían el borde interno comprometido fueron sometidas a reconización, con lo cual los siguientes reportes comunicaron ausencia de lesiones.^{6,10,13,16-20}

Cuando se considera los resultados citológicos obtenidos a los 12 meses, ocurrió un aumento en el número de pacientes curadas y la razón de este incremento radica en el cambio hacia Bethesda negativo de aquellas pacientes que habían presentado un resultado de tipo Ascus Agus, un comportamiento conocido en este tipo de condición que puede sufrir una involución celular. Por lo que en definitiva la frecuencia de éxito en el tratamiento mediante la conización alcanzó el 97.2%.^{10,13,19,20}

CONCLUSIONES

1. La colposcopia permite delimitar estrictamente la lesión para orientar adecuadamente las biopsias y/o conos.
2. La conización con radiofrecuencia es un procedimiento sencillo, económico y eficaz como tratamiento de las lesiones intraepiteliales.
3. La duración del procedimiento y sangrado de la paciente dependen de la gravedad de la lesión, las características clínicas de la paciente y de la experiencia del profesional.
4. Las tasas de curación para las pacientes que eligen este método son relativamente altas y es una buena alternativa de curación.

Bibliografía

1. Disaia C. Oncología Ginecológica Clínica. 5ta. ed. Madrid: Editorial Harcourt Brace; 1999; p. 1-30.
2. Benek J, Millar P. Tratado de Ginecología de NOVAK. 12ava ed. México: Editorial Panamericana; 1998; p. 450-465.
3. Te Linde. Ginecología Quirúrgica. 7ma. ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 1998; p. 345-386, 918-921.
4. Witte K, Berkowitz J, Cameron K, Lillie J. Preventing the spread of genital warts: Using fear appeals to promote self-protective behaviors. Health Educ Behav. 1998; 25(5), 571-585.
5. Daniel Wayne. Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la Salud. México: Editorial UTEHA; 1995.
6. Escobar G S, Gomez P J, Londoño H M. Evaluación de la eficacia de la conización cervical con radiofrecuencia en pacientes con NIC III Profamilia 96-97. Rev CES Med[Seriada en línea] 1997; 11(2). Disponible en:http://www.ces.edu.co/Descargas/EVALUACION_DE_LA_EFICACIA.pdf. Consultado Octubre 8, 2010.
7. Goodman A. Premalignant & Malignant Disorders of the Uterine Cervix. En: DeCherney AH, Pernoll ML, editores. Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. 8th ed. Norwalk: Appleton & Lange; 1994: p.921-936
8. Mitchell D, Thomas V. Diagnóstico y tratamiento de la Neoplasia intraepitelial Cervical. Clin Obs Gin. 1995; 3: 575-583.
9. James F, Kelly J. Loop electrosurgical excision procedure for partial upper vaginectomy. Amer Jour of Obst and Gyn. 1999; 181(6): 1382-1385.
10. Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EKJ, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. The Lancet. 1999 Jul 3; 354(9172):20-25.
11. Prendiville W. Ablación de la Zona de Transformación con Asa. Clín Obstet Ginecol. 1995; 3: 597-612.
12. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. J Natl Cancer Inst. 1995;87:796-802
13. Gómez M, Drut R, Lojo M. Detección del virus humano de la papilomatosis usando la reacción de la cadena de la Polimerasa. Rev de Med de Buenos Aires. 1995; 55(3); 213-7.
14. Gregory A, Ewald G. Manual de terapéutica Médica. 9 ed. Barcelona: Editorial Masson; 1996; p. 23-24.
15. Robbins R, Cotran R, Kumar V. Patología Estructural y Funcional. 3 ed. Madrid: Interamericana; 1986; p. 1105-1110.
16. González-Merlo J. Neoplasia Intraepitelial cervical. Tratado de Ginecología. 7ma ed. Barcelona: Editorial Masson; 1997; p. 352-373.
17. Morris M, Tortorello L. Neoplasia Intraepitelial y cancercervicouterino. Clin de Gin Obs. 1995; 2: 315-373.
18. Di Fiore M, Manzini R, Robertis E. Nuevo Atlas de Histología. 2 ed. Editorial El Ateneo. 1976. p. 278-279.
19. John L, David S. Treatment of vaginal dysplasia: Just a simple loop electrosurgical excision procedure. Amer Jour of Obst Gyn. 2000 Mar; 182 (3): 731-732.
20. Rock J, Thomson J, TeLinde. Ginecología Quirúrgica. 8 ed. Editorial Panamericana. 1998. p. 1409-1436.

EXENCIÓN DE RESPONSABILIDAD

La información contenida en los artículos de la revista "ONCOLOGÍA" es responsabilidad única de los autores y sus colaboradores y no de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer. "ONCOLOGÍA" no garantiza la calidad o seguridad de los objetos y/o de los servicios anunciados. La Sociedad de Lucha Contra el Cáncer y el Editor desligan responsabilidad del daño causado a personas o propiedades por ideas u objetos mencionados en dichos artículos.

FACTORES DE RIESGO DE MORBILIDAD POSTOPERATORIA

EN CARCINOMA GÁSTRICO AVANZADO LUEGO DE LINFADENECTOMÍA D2.

Dra. María Inés Quiroz Linares^(a), Dr. Juan Alberto Díaz Plasencia^(b), Dr. Edgar Fermín Yan - Quiroz^(c),
Dr. Edwin Vilela - Guillén^(d)

^(a)Médico Cirujano. Egresada la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego (UPAO) de Trujillo - Perú.

^(b)Doctor en Medicina. Médico Asistente del Departamento de Abdomen del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte (IREN) de Trujillo - Perú.

^(c)Médico Cirujano. Docente de la Facultad de Medicina de la UPAO de Trujillo - Perú.

^(d)Médico Cirujano. Director del Centro de Atención Primaria II. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo

RESUMEN

Introducción.- El carcinoma gástrico es una de las neoplasias más frecuentes en el mundo. En Perú es la patología neoplásica más frecuente en hombres y la tercera más frecuente en mujeres, siendo la primera causa de mortalidad. El presente trabajo pretende determinar los principales factores de riesgo de morbilidad postoperatoria en carcinoma gástrico avanzado luego de linfadenectomía D2.

Material y métodos.- Estudio retrospectivo, de casos y controles. Se evaluaron 76 historias clínicas de pacientes (censo muestra) con carcinoma gástrico avanzados sometidos a gastrectomía más linfadenectomía D2 atendidos de enero de 1991 a diciembre del 2008 en el Departamento de Cirugía del Hospital de Belén de Trujillo - Perú.

Resultados.- Se identificaron 76 pacientes con gastrectomía más linfadenectomía D2, con un promedio de edad 60 años. La población se dividió en casos (29 pacientes complicados) y controles (47 pacientes no complicados). Dentro del grupo de casos las principales complicaciones fueron ileo mecánico (7.9%), infección de herida operatoria (5.3%) y neumonía derecha (5.3%). Se encontró como factores de riesgo la gastrectomía total (Odds ratio de 8.57; $p = 0.02$ [IC 95%: 1.67 - 43.91]), el ASA III y IV (Odds ratio de 3.43; $p = 0.0172187$ [IC 95%: 1.09 - 10.89]). El estadio clínico, el tipo histológico, tamaño y localización del tumor no constituyeron factores de riesgo.

ABSTRACT

Introduction.- Gastric carcinoma is one of the most common malignancies in the world. In Peru it is the most common malignant disease in men and the third most common in women, being the first cause of death. This paper aims to identify key risk factors for postoperative morbidity in advanced gastric carcinoma after D2 lymphadenectomy.

Material and methods.- Study of cases and controls. We evaluated 76 patient records (census sample) with advanced gastric carcinoma undergoing D2 lymphadenectomy gastrectomy served from January 1991 to December 2008 in the Department of Surgery, Hospital Belén de Trujillo - Peru

Results.- We identified 76 patients with gastrectomy and lymphadenectomy D2, with an average age of 59.99 years old. The population was divided into cases (29 patients) and controls (47 patients). We found as risk factors: total gastrectomy (odds ratio 8.57, $p = 0.02$ [95% CI: 1.67 - 43.91]), ASA III and IV (odds ratio 3.43, $p = 0.0172187$ [95% CI 1.09 - 10.89]). Clinical stage, histological type, size, and location of tumor were not risk factors.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Juan Alberto Díaz Plasencia - Dirección: Las Casuarinas 208, Santa Edelmira. Trujillo - Perú.
Teléfono 5144288113 - e-mail: alberdiaz@hotmail.com

Conclusiones.- Se determinó que los factores de riesgo de morbilidad posquirúrgica luego de linfadenectomía D2 son la gastrectomía total y el ASA III y IV.

Palabras clave.- Carcinoma gástrico avanzado. Linfadenectomía D2. Factores de riesgo de morbilidad.

Conclusions.- The factors of risk of postsurgical morbidity after lymphadenectomy D2 are: the type of gastrectomy and the ASA III and IV.

Key words.- Gastric advanced carcinoma. Gastrectomy. Lymphadenectomy D2. Factors of risk of morbidity.

INTRODUCCIÓN

Actualmente se reconoce que el tratamiento quirúrgico para carcinoma gástrico es el único que le puede brindar al paciente la posibilidad real de curación^{1,2}. Los mejores resultados, no solo a corto sino a largo plazo, son aquellos exhibidos por la escuela Japonesa con sus clásicas linfadenectomías^{3,4}. De allí que ésta vaya ganando cada vez más adeptos aún en Occidente donde ya existen estudios, incluso prospectivos controlados y aleatorizados, que han logrado reproducir sus resultados.

La técnica quirúrgica propuesta por la Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRSGC) – gastrectomía con linfadenectomía tipo D2 – no ha sido aceptada por la mayoría de los cirujanos occidentales debido a su morbilidad, como se ha confirmado en 2 estudios europeos, prospectivos y aleatorizados^{5,6}. Si bien se ha criticado estos trabajos por su metodología, otras publicaciones internacionales^{7,8} demuestran que cirujanos experimentados pueden realizarla con aceptable morbilidad, incluso en pacientes mayores de 70 años.

Dentro de los factores de riesgo de morbilidad postoperatoria a considerar, están la localización inicial de la lesión gástrica, ya que el tipo de resección se hará de acuerdo a este factor. Kim et al⁹ encuentran que la neoplasia localizada en el antro gástrico tiene relativamente mejor pronóstico que la del tercio superior (46.6% vs. 29.1%; $p < 0.0001$). Por otro lado, algunos autores^{10,11} señalan que el tamaño tumoral tiene valor independiente en el acto quirúrgico, ya que puede determinar el tiempo operatorio. Debido al tamaño promedio de los tumores, así como a la frecuente localización de éstos en los tercios medio y proximal del estómago, a la mayor parte de estos pacientes se les realiza una gastrectomía total, influyendo en la morbimortalidad.¹⁰

De acuerdo a la histología, el carcinoma gástrico de tipo intestinal es frecuentemente precedido de una gastritis atrófica multifocal y es más común en hombres y en poblaciones de mayor edad; en cambio

el carcinoma gástrico difuso presenta un pronóstico desfavorable y es más común en pacientes mujeres, menores de 50 años y su lesión histológica precursora usualmente no es identificable^{12,13}. El tipo histológico de la lesión determina el margen de resección, siendo parte importante la cirugía a realizar y por lo tanto un factor determinante de la morbilidad¹⁴.

Msika et al¹⁵ relacionan el sistema de clasificación TNM de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC)¹⁶, que incluye tumor primario (T) o profundidad vertical de la invasión tumoral en la pared gástrica, el estado ganglionar regional (N) y la presencia o no de metástasis a distancia (M), con el riesgo de desarrollar complicaciones postoperatorias. Estos autores encuentran un mejor pronóstico de morbilidad posquirúrgica en pacientes con carcinoma gástrico en estadios I (IA: 69.3% y IB: 53.9) y II (38.1%) en comparación con aquellos con estadios clínicos TNM avanzados, especialmente en los estadios III (IIIA: 19.5% y IIIB: 2.5) y IV (8.6%) respectivamente ($p < 0.0001$).

Oñate-Ocana et al¹⁷ en un estudio realizado en 126 pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico avanzado a los que se les realizó gastrectomía más linfadenectomía D2, encuentran que el 52,4% de los pacientes tenían sobrepeso y más del 60% presentaban una valoración del riesgo quirúrgico de la American Society of Anesthesiologists (ASA) en rango de III o IV. En dichos pacientes, que presentaron esa valoración del ASA, se observaron complicaciones en 37 (29%) de los 126 pacientes, precisándose 12 reintervenciones quirúrgicas. Se diagnosticaron 4 dehiscencias de anastomosis y 4 abscesos intraabdominales sin evidencia de dehiscencia anastomótica que se solucionaron con drenaje. Este estudio concluyó que la obesidad y el ASA son factores de riesgo importantes de morbilidad postoperatoria.

La finalidad de la cirugía es eliminar la masa tumoral, tener bordes quirúrgicos sin cáncer y extirpar los ganglios afectados. El conocimiento de los factores de riesgo que influyen en la morbilidad posquirúrgica de pacientes con carcinoma gástrico avanzado no está muy estudiado en nuestro medio por lo que se realiza el presente trabajo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron un total de 173 historias clínicas de pacientes con carcinoma gástrico operable atendidos en el Departamento de Cirugía del Hospital de Belén de Trujillo, Perú, durante el periodo enero 1991 – diciembre 2008. De éstos, 101 fueron considerados resecables y 72 irresecables. Dentro de los resecables 23 fueron sometidos a linfadenectomía D1 y 78 a linfadenectomía D2. De los pacientes sometidos a linfadenectomía D2 se descartaron dos pacientes por presentar datos incompletos y que fueron trasladados durante su estancia a otras instituciones. Finalmente, el presente estudio analítico, observacional y retrospectivo revisó una serie consecutiva, mediante muestreo no probabilístico por conveniencia (censo muestra), de 76 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico avanzado que fueron sometidos a gastrectomía con linfadenectomía extendida D2 y que tuvieron confirmación histológica de su enfermedad durante el período indicado. La población se dividió en casos (29 pacientes que presentaron complicaciones postoperatorias) y controles (47 pacientes que no presentaron complicaciones postoperatorias).

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos sin límites de edad atendidos en el servicio de Cirugía Oncológica del Hospital Belén de Trujillo; con diagnóstico de carcinoma gástrico avanzado, sometidos a gastrectomía con linfadenectomía D2.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma gástrico precoz.
- Pacientes con diagnóstico de carcinoma gástrico avanzado irresecable.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico de tipo no adenocarcinoma.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Los cánceres se clasificaron por estadios clínicos usando los criterios propuestos por la UICC. Según esta clasificación debe existir confirmación histológica de carcinoma y son necesarios los siguientes procedimientos para evaluar las categorías: **Tumor primario (T):** examen físico, imágenes, endoscopia, biopsia y/o exploración quirúrgicas; **Ganglios linfáticos regionales (N):** examen, imágenes y/o exploración quirúrgica;

y **Metástasis a distancia (M):** examen físico, imágenes y/o exploración quirúrgica.¹⁶

En la clasificación de las estaciones ganglionares (N) se siguieron las recomendaciones de las Reglas Generales para el Estudio de Cáncer Gástrico en Cirugía y Patología de la Sociedad de Investigación Japonesa para el Cáncer Gástrico¹⁸. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a la extensión de la linfadenectomía en D2 si se efectuó disección ganglionar de los compartimientos N1 y N2.

De acuerdo a estas reglas se definió cáncer gástrico avanzado a aquel que invadió o sobrepasó la muscular propia. La clasificación microscópica del cáncer avanzado se realizó por tipos histológicos de acuerdo de acuerdo a la clasificación de Lauren y Jarvi.³

Procedimientos Operatorios: La resección incluyó estómago, omento mayor, omento menor y los compartimientos ganglionares. La resección combinada de órganos adyacentes (bazo, hígado, páncreas y colon transversal) estuvo indicada cuando el tumor los invadió. El tipo de resección (total o subtotal distal) fue seleccionado de acuerdo a la localización del tumor.

La gastrectomía total estuvo indicada si el margen proximal del tumor estuvo proximal a la línea entre el punto de Demel en la curvatura mayor y a un punto ubicado a 5 centímetros por debajo del cardias en la curvatura menor. En la gastrectomía total, el bazo y el páncreas distal siempre fueron resecados para permitir la disección completa del hilio esplénico (grupo ganglionar 10) y de los ganglios a lo largo de la arteria esplénica (grupo ganglionar 11),

Linfadenectomía D2: Se disecaron los ganglios de la primera y segunda extensión ganglionar (ganglios linfáticos más allá del margen de 3 cm; los ganglios afectados están ubicados a lo largo de la arteria gástrica izquierda, tronco celiaco, arteria hepática común, arteria e hilio esplénico). Todo ello de acuerdo a la localización del tumor según lo estipulado por la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico.

Morbilidad postoperatoria: Complicaciones ocurridas dentro de los primeros 30 días postoperatorios o durante el tiempo de hospitalización postquirúrgica. Complicaciones tardías tales como Síndrome de Dumping, diarrea, anemia y calidad de vida no fueron incluidos en el estudio.

Sistema de clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA): Se utilizó este sistema para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente. (Ver tabla 1).

Para el análisis de relación entre la variable independiente (tamaño tumoral mayor de 10 cm, localización del tumor, tipo histológico difuso, estadios clínicos avanzados del TNM, y tipo de gastrectomía) y la variable dependiente (morbilidad postoperatoria), se empleó la prueba de Chi cuadrado o test exacto de Fisher cuando las frecuencias esperadas fueron menores de cinco en tablas de contingencia de 2 x 2. Para la cuantificación del riesgo se utilizó el Odds ratio con intervalos de confianza al 95%. En todos los casos, valores de $p < 0,05$ fueron considerados como estadísticamente significativos. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 17.0.

Tabla 1: Sistema de clasificación del de la American Society of Anesthesiologists

CLASE	DESCRIPCIÓN
I	Paciente saludable no sometido a cirugía electiva
II	Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.
III	Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. Por ejemplo: cardiopatía severa o descompensada, diabetes mellitus no compensada acompañada de alteraciones orgánicas vasculares sistémicas (micro y macroangiopatía diabética), insuficiencia respiratoria de moderada a severa, angor pectoris, infarto al miocardio antiguo, etc.
IV	Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo: insuficiencias cardíaca, respiratoria y renal severas (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones severas en otros órganos, etc.
V	Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico. Por ejemplo: ruptura de aneurisma aórtico con choque hipovolémico severo, traumatismo craneoencefálico con edema cerebral severo, embolismo pulmonar masivo, etc. La mayoría de estos pacientes requieren la cirugía como medida heroica con anestesia muy superficial.

RESULTADOS

Población de pacientes: La presente serie estuvo constituida por 76 pacientes con carcinoma gástrico avanzado sometidos a linfadenectomía D2 de acuerdo a los criterios de inclusión ya descritos. La edad promedio de la serie total fue de 60 ± 13 años (límites, de 23 a 82 años). Predominó el sexo femenino 54% ($n = 41$), comparado con el sexo masculino, los cuales representaron el 46% ($n = 35$). De los 76 pacientes evaluados, 29 (38.2%) presentaron complicaciones postoperatorias (grupo de casos en estudio) y 47 no presentaron complicaciones postoperatorias (grupo control), constituyendo las complicaciones relacionadas con la técnica el 6.57% ($n = 5$) del total de la serie.

En cuanto a la distribución de la población según el tipo de gastrectomía, se observó que en el 87% ($n = 66$) del total de pacientes se realizó gastrectomía subtotal y en el 13% ($n = 10$) se efectuó gastrectomía total. Según la localización gástrica, se observó que en el 54% ($n = 41$) de los pacientes el tumor se localizó en el tercio medio y superior, mientras que en el 46% ($n = 35$) los tumores se localizaron en el tercio inferior. De acuerdo al tamaño tumoral, se observó que el 80% ($n = 60$) de los tumores tuvieron menos de 10 cm de diámetro y en el 20% restante ($n = 16$) éste fue mayor de 10 cm. En cuanto al tipo histológico del tumor, se observó que el 63% ($n = 48$) de los tumores fueron de tipo difuso y el 37% ($n = 28$) de los carcinomas fueron de tipo intestinal.

Factores de riesgo anatomopatológicos de morbilidad postoperatoria: Al evaluar la asociación entre los diferentes factores anatomopatológicos y la morbilidad postoperatoria, no se observó diferencia estadísticamente significativa entre la localización tumoral, tamaño del tumor y tipo histológico (Ver tabla 2).

Tabla 2: Factores de riesgo anatomopatológicos de morbilidad en pacientes con carcinoma gástrico avanzado sometidos a gastrectomía más linfadenectomía D2 en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 1991-2008.

Factor	n (%)	Morbilidad		Valor p (*)	Odds ratio (I.C. 95%)
		Presente n (%)	Ausente n (%)		
Localización				0.114323	2.16 (0.83 - 5.62)
1/3 medio (M) y superior (U)	41 (53.9)	19 (65.5)	22 (46.8)		
1/3 inferior (L)	35 (46.1)	10 (34.5)	25 (53.2)		
Tamaño tumoral, cm				0.275621	1.86 (0.53 - 6.50)
≥ 10	16 (21.4)	8 (27.6)	8 (17.1)		
< 10	60 (78.9)	21 (72.4)	39 (82.9)		
Tipo histológico				0.877952	0.93 (0.36 - 2.42)
Difuso	48 (63.2)	18 (62.1)	30 (63.8)		
Intestinal	28 (36.8)	11 (37.9)	17 (36.2)		

(*) Test de Chi cuadrado.

Factores de riesgo TNM y morbilidad postoperatoria: Con relación al tumor primario, estado ganglionar regional, metástasis a distancia y estadio clínico tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa (Ver tabla 3).

Factores de riesgo quirúrgicos de morbilidad postoperatoria: En el presente trabajo se observó que el 87% ($n = 66$) de los pacientes se les realizó gastrectomía subtotal más linfadenectomía D2, mientras que solamente 10 pacientes (13%) fueron tratados con gastrectomía total más linfadenectomía

D2. De los pacientes sometidos a gastrectomía total (n = 10): 80% (n= 8) presentaron complicaciones postoperatorias.

De los 66 pacientes sometidos a gastrectomía subtotal, 31,8% (n= 21) presentaron morbilidad luego de la cirugía y 68,2% (n= 45) no la presentaron. Esta asociación fue estadísticamente significativa (p = 0.003) con IC 95% (1.67 – 43.91). Asimismo de los pacientes con ASA III – IV (n = 22), 59,1% (n= 13) presentaron complicaciones postoperatorias y 40,9% (n= 9) no las presentaron. De los 54 pacientes con ASA I - II, 29.62% (n= 16) presentaron morbilidad luego de la cirugía y 70.38% (n= 38) no la presentaron. Esta asociación fue estadísticamente significativa (p = 0.0172187) con IC al 95% (1.09 – 10.89) (Ver tabla 4).

Tabla 3: Factores de riesgo TNM y morbilidad en pacientes con carcinoma gástrico avanzado sometidos a gastrectomía más linfadenectomía D2 en el Hospital Belén De Trujillo durante el periodo 1991-2008.

Factor	n (%)	Morbilidad		Valor p (*)	Odds ratio (I.C. 95%)
		Presente n (%)	Ausente n (%)		
Tumor primario (T)				0.424691	1.78 (0.43 – 7.33)
T3	58 (76.3)	23 (79.3)	35 (74.5)		
T4	7 (9.2)	3 (10.3)	4 (8.5)		
T2	11 (14.5)	3 (10.3)	8 (17.0)		
Estado ganglionar regional (N)				0.528200	1.27 (0.29 – 5.52)
N0	9 (11.8)	3 (10.3)	6 (12.8)		
N1	31 (40.8)	12 (41.4)	19 (40.4)		
N2	22 (28.9)	7 (24.1)	15 (31.9)		
N3	14 (18.4)	7 (24.1)	7 (24.1)		
Metástasis a distancia (M)				0.895309	0.91 (0.24 – 3.44)
M1	11 (14.5)	4 (13.8)	7 (14.9)		
M0	65 (85.5)	25 (86.2)	40 (85.1)		
Estadio Clínico (TNM)				0.5113	0.84 (0.24 – 2.94)
III - IV	64 (84.2)	24 (82.8)	40 (85.1)		
I - II	12 (15.8)	5 (17.2)	7 (14.9)		

(*) Test de Chi cuadrado.

Tabla 4: Factores de riesgo quirúrgicos de morbilidad postoperatoria en pacientes con carcinoma gástrico avanzado sometidos a gastrectomía más linfadenectomía D2 en el Hospital Belén De Trujillo durante el periodo 1991-2008.

Factor	n (%)	Morbilidad		Valor p (*)	Odds ratio (I.C. 95%)
		Presente n (%)	Ausente n (%)		
ASA				0.0172187	3.43 (1.09 – 10.89)
III – IV	22 (28.9)	13 (44.8)	9 (19.1)		
I - II	54 (71.1)	16 (55.2)	38 (80.9)		
Tipo de Gastrectomía				0.003	8.57 (1.67 – 43.91)
Total	10 (13.2)	8 (27.6)	2 (4.3)		
Subtotal	66 (86.8)	21 (72.4)	45 (95.7)		

(*) Test de Chi cuadrado.

Principales complicaciones de pacientes con carcinoma gástrico avanzado sometidos a linfadenectomía D2: La más frecuente fue el íleo mecánico representando un 7.9% (n = 6), seguida de la infección de herida operatoria 5.3% (n = 4) y la neumonía, fue además la complicación no atribuible a la técnica quirúrgica más frecuente, con un 5.3% (n = 4) (Ver tabla 5).

Tabla 5: Principales complicaciones de pacientes con carcinoma gástrico avanzado sometidos a linfadenectomía D2

Complicaciones*	n	(%)
Presente	29	38.2
Íleo mecánico	6	7.9
Infección de herida operatoria	4	5.3
Neumonía derecha	4	5.3
Derrame pleural izquierdo	3	3.9
Hemorragia gastrointestinal	3	3.9
Neumonía izquierda	2	2.6
Atelectasia	1	1.3
Absceso subhepático	1	1.3
Dehiscencia de anastomosis duodenal	1	1.3
Hematoma infectado más dehiscencia de muñón duodenal más perforación perianastomótica esofagoyeyunal más hemorragia.	1	1.3
Pancreatitis más dehiscencia de muñón duodenal y anastomosis gastroyeyunal. Absceso intraabdominal	1	1.3
Necrosis intestinal por trombosis de mesentérica superior	1	1.3
Obstrucción subpilórica	1	1.3
Ausente	47	61.8
Total	76	100.0

(*) Más de una opción es posible en un mismo paciente.

DISCUSIÓN

El único tratamiento curativo para el adenocarcinoma gástrico implica la remoción del tumor con bordes de sección libres de neoplasia y la extirpación de todos los grupos ganglionares potencialmente comprometidos.⁴ En base ello, y dependiendo de la localización, tamaño y profundidad de invasión del tumor, ambos objetivos pueden lograrse mediante una gastrectomía total (GT) o subtotal (GST).

Aunque en nuestro trabajo no se especifica la intención con la que fue realizada la gastrectomía subtotal, debemos recordar que las cifras de diagnóstico precoz en países como el nuestro oscilan entre el 3 % y el 7 %, por lo que la intención paliativa es muy utilizada.

Con respecto al tipo de gastrectomía, Ruiz et al¹⁹ encuentran 19.8% de morbilidad postoperatoria en pacientes sometidos a gastrectomía total,

comparado con pacientes que fueron sometidos a gastrectomía subtotal quienes presentaron 7.4% de complicaciones. Pinto et al²⁰ encontraron un porcentaje de mortalidad de 49.8 % y 18.5 % para los pacientes sometidos a gastrectomía total y subtotal respectivamente, sin embargo en ambos trabajos los autores solo consideran la morbilidad relacionada a la técnica quirúrgica. En la presente serie, se observó que los pacientes sometidos a gastrectomía total presentaron mayor complicación postoperatoria comparado con los pacientes sometidos a gastrectomía subtotal, siendo el Odds ratio calculado de 8.57 (IC 95%: 1.67 – 43.91 p: 0.003).

Una resección gástrica más agresiva, así como un mayor vaciamiento ganglionar, tiempo prolongado de la cirugía y de la anestesia asociado a otros factores tales como la edad avanzada y el estado general del paciente, aumentan la probabilidad de complicaciones postoperatorias en este grupo de pacientes sometidos a gastrectomía total.

La mayoría de pacientes presentaron localización del tumor en tercio superior y medio. Esto podría ser explicado en parte a que el tipo histológico predominante encontrado fue el tipo difuso, el cual a diferencia del tipo intestinal tiene una localización superior, este hallazgo concuerda con lo reportado por otros autores en las últimas décadas quienes refieren un aumento de la incidencia de tumoraciones en el tercio proximal y un descenso en el tercio distal.¹²

En el presente trabajo, los pacientes con cáncer de ubicación superior y media presentaron mayor riesgo de complicación postoperatoria (Odds ratio = 2.16). Sin embargo, este hallazgo no fue estadísticamente significativo (p = 0.11), por lo que la ubicación del tumor no representó un factor de riesgo de morbilidad postoperatoria en nuestro grupo de estudio.

Se observó que el tamaño tumoral al momento del diagnóstico y confirmado luego por análisis de la pieza operatoria, fue menor de 10 cm en el 80% del total de nuestros pacientes, y aunque no se estableció una relación estadísticamente significativa un gran porcentaje de los pacientes con tumoraciones mayor e igual a 10 cm presentaron complicaciones postoperatorias.

Esto puede ser explicado porque una neoplasia de mayor tamaño implica una mayor manipulación del sitio operatorio y mayor tiempo quirúrgico con exposición de la cavidad abdominal al medio. Csendes et al²¹ señalan que la mayoría de tumoraciones gástricas son inferiores a 8 cm, y que no influyen significativamente en la morbilidad

postoperatoria, resultado similar al que hemos obtenido.

De acuerdo a la bibliografía consultada, se hace referencia a una mayor incidencia de cáncer gástrico tipo intestinal, contrastando con nuestro resultados que se identificó mayor cantidad de cáncer tipo difuso. Lo que se relaciona con lo referido por la literatura, que afirma que la terapia erradicadora de *Helicobacter pylori* ha llevado consigo una disminución de la incidencia de cáncer tipo intestinal, con un incremento en el de tipo difuso. No se encontró que el tipo histológico sea un factor de riesgo de complicación posquirúrgica al realizar el análisis mediante Odds ratio.

En cuando al estadio clínico TNM el mayor porcentaje de pacientes se encontraron en estadio III y IV (84,2%), algo muy característico de los países en vías de desarrollo ya que no existe un buen programa de salud para la detección de esta enfermedad en estadios más tempranos, que permita lograr un mejor control de la enfermedad.

En cuanto a la morbilidad no existe una significancia estadística al relacionarla con la estadificación, esto se debería a que este tipo de factor está más relacionado a la sobrevida. En trabajos similares no se encontró significancia estadística en cuanto a la morbilidad posquirúrgica^{15,22}.

También se analizó el ASA como factor de riesgo de morbilidad, comprobándose que ASA III y IV constituyen factores de riesgo para desarrollar complicaciones, encontrándose un Odds ratio de 3.43 (IC 95%: 1.09 – 10.89, p: 0.0172187). Estos hallazgos son similares a los de Álvaro Díaz de Liaño et al²³, quienes encuentran que el 60% de los pacientes que presentaron complicaciones posquirúrgicas tenían un valoración de ASA III y IV, es decir pacientes con enfermedad sistémica grave e incapacitante y por ende gran compromiso del estado general, nutricional e inmunológico.

En la presente serie se encuentra una morbilidad posquirúrgica de 38,16%, siendo un resultado aceptable al contrastarlo con reportes en centros de mayor afluencia de pacientes. Habría que aclarar también que la morbilidad reportada en el presente trabajo no necesariamente está relacionada a la técnica quirúrgica, pues en la ficha de recolección de datos claramente diferenciamos las complicaciones relacionadas a la cirugía de las que no lo están.

Entre estas últimas se encuentran las neumonías, trastornos cardiovasculares, hepáticos o renales: de los cuales se han presentado en un 10,4% (10 de los 29 pacientes con complicaciones posquirúrgicas).

Dentro de las complicaciones relacionadas a la cirugía se encuentran el íleo mecánico y la infección de herida operatoria (7.9% y 5.3% respectivamente). La hemorragia postoperatoria se presenta, en general, con una frecuencia muy parecida a la serie Europea reportada por Siewert et al²⁴. En los 3 casos de hemorragia se realizó reintervención quirúrgica; en 1 de ellos la causa eran vasos sangrantes a nivel del meso y del retroperitoneo; el segundo caso era una hemorragia a nivel de la anastomosis esofagoyeyunal, y el tercero, una hemorragia de la pared abdominal. En todos se realizó hemostasia y evolucionaron favorablemente.

Szucs et al²⁵ en una serie de 416 pacientes reportan 38% de complicaciones bastante similar a nuestras cifras citando como la complicación más frecuente la dehiscencia de la anastomosis (5%) y entre otras el sangrado intraluminal, la pancreatitis postoperatoria, la hemorragia intraabdominal, la fístula pancreática y la oclusión intestinal. Las complicaciones generales más frecuentes para este autor fueron las ocurridas en el sistema cardiorrespiratorio.

Meriggi y Forni²⁶ refieren 15,9% de complicaciones postoperatorias, tres fístulas anastomóticas (3,6%), dos sepsis de la herida (2,1%) y un absceso subfrénico (1,2%) y un sangrado digestivo alto (1,2%). Las cifras de estos autores son cercanas a las nuestras aunque inferiores, sin embargo no consideran las complicaciones no relacionadas a la cirugía.

Aún cuando las series japonesas han reportado clásicamente los mejores resultados a corto plazo que incluyen una morbilidad entre 6.9 y 30.3% y una mortalidad entre 0.4 y 2.7%¹, una de las razones de la poca aceptación de la D2 en algunos países occidentales es la mayor morbimortalidad mostrada en los trabajos prospectivos europeos^{5,6}.

En el presente estudio, la morbilidad, es similar y comparable a la obtenida por los mejores centros. Todo ello prueba el concepto que se maneja hoy en día que en centros occidentales que concentran la patología y con cirujanos que dominan la técnica, la linfadenectomía D2 no tiene porqué asociarse a una mayor morbilidad^{12,13}.

Asimismo en nuestro trabajo se observa una morbilidad similar a la de estudios realizados con un tamaño muestral más amplio, indicándonos que nuestra realidad respecto a esta patología es similar a la de diversos centros especializados.

CONCLUSIONES

1. Los factores de riesgo de morbilidad posquirúrgica en pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico avanzado, sometidos a gastrectomía más linfadenectomía D2, identificados en nuestro trabajo son la gastrectomía total y la valoración de ASA III – IV.
2. Factores anatomopatológicos como localización inicial del tumor, tamaño del tumor, tipo histológico y estadificación clínica TNM no constituyen factores de riesgo de morbilidad posquirúrgica en pacientes sometidos a gastrectomía más linfadenectomía D2.
3. Las complicaciones quirúrgicas más frecuentes encontradas en nuestro trabajo fueron: íleo mecánico, infección de herida operatoria y hemorragia gastrointestinal.
4. Las complicaciones no quirúrgicas más frecuentes fueron las enfermedades pulmonares como neumonía y derrame pleural.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *Cancer J Clin.* 2005; 55: 74-108.
2. Torres Torres R. La Priorización del Cáncer en el Perú. Documento de Trabajo. Oficina General de Epidemiología. Lima: Ministerio de Salud; Nov 2001.
3. Lauren P. The two histology main types of gastric carcinoma: Diffuse and so - called intestinal type carcinoma: An attempt at histo - clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965; 64: 31 - 49.
4. Werner M, Friedrich Becker K, Keller G. Gastric adenocarcinoma: Pathomorphology and molecular pathology. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2001; 127: 207 – 216.
5. Bonenkamp J, Hermans J, Sasako M, Van de Velde C, Welvaart K, Sonsun I, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 1999; 340:908-14.

6. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomized controlled surgical trial. *Lancet*. 1996; 347: 995-9.
7. Adachi Y, Suematsu T, Shiraishi N, Tanimura H, Morimoto A, Kitano S. Perigastric lymph node status as a prognostic indicator in patients with gastric cancer. *Br J Surg*. 1998; 85: 1281-1284.
8. Akoh JA, Macintyre IMC. Mejoría de la supervivencia en el cáncer gástrico: Revisión de las tasas de supervivencia a 5 años en publicaciones de lengua Inglesa desde 1970. *Br J Surg*. 1992; 8: 57 - 63.
9. Kim JP, Kim YW, Yang HK, Noh DY. Significant prognostic factors by multivariate analysis of 3926 gastric cancer patients. *World J Surg* 1994; 18: 872-878.
10. Díaz J, Yan – Quiroz E, Burgos Chávez O, Santillán Medina J, Vilela Guillén E, Rojas Vergara A. Significancia pronóstica del tamaño tumoral en la sobrevida de pacientes con carcinoma gástrico avanzado. *Rev Gastroenterol Perú*. 2001; 21 (1): 21-29
11. Park JM, Ryu WS, Kim JH. Prognostic factors for advanced gastric cancer: Stage stratified analysis of patients who underwent curative resection. *Cancer Res Treat*. 2006; 38 (1): 13-18.
12. Roukos D, Lorentz M, Encke A. Evidence of survival benefit of extended (D2) lymphadenectomy in Western patients with gastric cancer based on a new concept: A prospective long-term follow-up study. *Surg*. 1998; 123: 573 - 8.
13. Siewert JR, Bottcher K, Stein H, Roder J. Relevant Prognostic factors in gastric cancer: Ten-years results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg*. 1998; 228:449 - 61.
14. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano Ch, Crose L, et al. Total versus subtotal gastrectomy: Surgical morbidity and mortality rates in a Multicenter Italian Randomized Trial. *Ann Surg*. 1997; 226: 613 - 20.
15. Msika S, Benhamiche AM, Jouve JL, Rat P, Faivre J. Prognostic factors after curative resection for gastric cancer. A population-based study. *European Journal of Cancer*. 2000; 36: 390 – 396.
16. International Union Against Cancer. TNM – Classification of malignant tumors. En: Sobin LH, Wittekind Ch, editores. *Stomach*. 6th. ed. New York: Willy – Liss; 2002; p. 59 - 62.
17. Onate-Ocana LF, Cortes-Cardenas SA, Aiello-Crocifoglio V. Preoperative multivariate prediction of morbidity after gastrectomy for adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7: 281 – 288.
18. Japanese Research Society for Gastric Cancer. *Japanese Classification of Gastric Carcinoma*. 2da ed. Tokyo: Kanehara and Co; 1988;p. 10-24.
19. Ruiz E, Payet E, Montalbetti JA. Morbilidad postoperatoria y mortalidad intrahospitalaria de la gastrectomía por cáncer gástrico: Análisis de 50 años. *Rev Gastroenterol Peru*. 2004; 24: 197-210.
20. Pinto CE, de Sousa Filho O, Simoes JH, Machado F, Ryuji B. Estudio da morbidade mortalidade relacionado a gastrectomia a D2. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2001; 47 (4): 397 – 401.
21. Csendes A, Amat J, Alam E, Medina E. Sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer gástrico avanzado sometidos a resección gástrica subtotal o total con o sin disección ganglionar. *Rev Med Chile*. 1983;111: 889-893.
22. D’Ugo D, Pacelli F, Persiani R. Impact of the Latest TNM Classification for Gastric Cancer: Retrospective Analysis on 94 D2 Gastrectomies. *World J Surg*. 2002; 26, 672–677.
23. Díaz de Liano A, Yáñez C, Aguilar R, Artieda C, Ortiz H. Morbilidad y mortalidad de la gastrectomía con linfadenectomía D2 en una unidad especializada. *Cir Esp*. 2008; 28: 18-23.
24. Siewert JR, Bottcher K, Roder JD. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma: German Gastric Carcinoma Study. *Br J Surg*. 1993; 80:1015–1018.
25. Szucs G, Toth I, Gyani K, Kis JI. Effect of extending the resection on postoperative complications of total gastrectomies: Experience with 161 operations. *Magy Seb*. 2002; 55 (6): 362-8.
26. Meriggi F, Forni E. Radical surgical treatment of gastric cancer. Personal experience. *G Cir*. 2002; 23 (10): 361-7.

CASO CLÍNICO

CÁNCER NO MICROCÍTICO DE PULMÓN LOCALMENTE AVANZADO

RESPUESTA DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES DEL INOR 2000-2008

Dr. Juan C. Collado^(a), Dr. Fernando Areces^(a), Dra. Nuria Mederos Alfonso^(a)

^(a) Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR)
Ciudad de la Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción.- Al diagnóstico, cerca del 20 % de los pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón presentan enfermedad localmente avanzada. Por ello realizamos un abordaje interdisciplinario basado en la quimioterapia y radioterapia neoadyuvante, seguidas de cirugía, para determinar la respuesta y la seguridad de este tratamiento en estos pacientes.

Métodos.- Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo en 62 pacientes que recibieron radioquimioterapia basada en Platino concurrente con dosis total de 60 a 70 Gy con intención neoadyuvante, durante el período comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2008 en el Servicio de Cirugía Esplácnica del INOR. Se realizó toracotomía exploradora. Se calculó la asociación entre las variables cualitativas (sexo, estadio inicial, histología, localización del tumor) y las variables que definen control local de la enfermedad (respuesta radiológica, patológica y reseccabilidad del tumor), así como la asociación entre estas últimas.

Resultados.- Se evaluaron 62 pacientes con cáncer no microcítico de pulmón localmente avanzado, en estadio clínico cT2N2, cT3N0-N1, cT4 (sin derrame pleural), cT3 o cT4 y enfermedad mediastinal cN2. Se logró una respuesta

ABSTRACT

Introduction.- At diagnosis, closer to 20% of patients with non small-cell carcinoma of the lung (NSCLC) present locally advanced disease. For this reason we carry out an interdisciplinary treatment based on neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy, followed by surgery with the objective of determining the response and the safety of this treatment in such patients.

Material and Methods.- A descriptive longitudinal prospective study in 62 patients who received cisplatin based concomitant chemoradiotherapy with a total dosage of 60 to 70 Gy with neoadjuvant intention during the between January 2000 and December of 2008 within the Surgery Service of the INOR. Exploratory thoracotomy was done. It was calculated the association between the qualitative variables (sex, initial stage, histology and localization of the tumor) and the variables which defined the local control of the disease (the radiographic and pathologic response and resectability of the tumor as well as the association between the latter).

Results.- 62 patients with locally advanced NSCLC were evaluated with clinical (c) T2N2 disease, cT3N0-N1, cT4 (without malignant pleural effusion), cT3 or cT4 and mediastinal disease cN2. Complete radiographic response was achieved in 17.7%. There was progression of the disease in five

CORRESPONDENCIA:

Dra. Nuria Mederos Alfonso - INOR. 29 y F Vedado, Plaza. Ciudad Habana, Cuba. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología 29 y F. Plaza. Ciudad Habana. Cuba. CP 10400. - Teléfono: 838 25 78-81 - e-mail: nuriamederos@yahoo.es

radiológica completa en el 17.7%. Hubo progresión de la enfermedad en el 8%, mientras que el 62% tuvo reducción patológica. Se logró esterilización patológica de los grupos ganglionares en el 68.4%. Hubo morbilidad posquirúrgica en el 24%.

Conclusiones.- El tratamiento neoadyuvante fue útil y seguro, al inducir respuesta radiológica y patológica, así como al aumentar el porcentaje de resecabilidad con una toxicidad aceptable.

Palabras clave.- Tratamiento neoadyuvante, cáncer no microcítico de pulmón, radioquimioterapia concurrente con platino.

patients (8%) and 39 (62%) who had pathological reduction. Pathological sterilization was achieved in the lymphatic groups in 26 (68.4%). There was postsurgical morbidity in 24% of the patients.

Conclusions.- The neoadjuvant treatment was usefull and sure when the radiologic and pathologic response was induced as well as increasing the percentage of resectability and showed acceptable toxicity.

Key words.- Neoadjuvant treatment, non small-cell carcinoma of the lung, cisplatin based concomitant chemoradiotherapy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) es la principal causa de muerte de etiología tumoral. De los 10,9 millones de nuevos casos de cáncer diagnosticados en 2002, 1,35 millones de casos fueron CP, y de los 6,7 millones de muertes por esta enfermedad, 1,18 millones fueron como consecuencia de tumores de pulmón.¹

En Estados Unidos constituye la principal causa de muerte en ambos sexos.² Es el tumor de mayor incidencia en la Unión Europea (381.500 casos), lo que representa el 20% del total de pacientes con cáncer.³ En Cuba continúa siendo el tumor de mayor incidencia en el sexo masculino y de mayor mortalidad en ambos sexos; en el 2009 hubo más de 5.000 personas fallecidas por cáncer de pulmón.⁴

El tratamiento neoadyuvante no es nuevo, pero recientemente ha ganado aceptación en el manejo de la enfermedad localmente avanzada.⁵⁻⁹ Más de un tercio de los pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) debutan con enfermedad localmente avanzada. Para muchos, poco puede hacerse cuando no es factible la cirugía, única modalidad terapéutica con intención curativa en esta localización.¹⁰⁻²³

El tratamiento neoadyuvante con quimioterapia (QTP) con o sin radioterapia (RTP) introduce el tratamiento sistémico antes de la cirugía y tiene algunas ventajas potenciales. Actúa en forma local y a la vez controla más tempranamente la enfermedad micrometastásica sistémica, que es la responsable del fallo terapéutico en muchos casos. La tolerancia es superior al adyuvante y permite la evaluación de la sensibilidad al mismo, pues la disminución del estadio clínico o la respuesta patológica completa, son factores predictivos positivos de supervivencia mejorada.^{12,13,22}

La QTP y la RTP pueden administrarse de forma secuencial, habitualmente los citostáticos en primer lugar, y después la irradiación, o de manera simultánea.^{12,13, 24-27}

Después del tratamiento neoadyuvante, se evalúa la respuesta tumoral y ganglionar mediante pruebas de imagen^{12,13,28,29}. Aquellos pacientes con respuesta parcial o completa se pueden rescatar para cirugía, con una supervivencia a los cinco años superior en aproximadamente un 10% a los controles históricos.³⁰⁻³²

Los puntos más polémicos son la posible mortalidad asociada a este tratamiento trimodal localmente agresivo y el tiempo que retrasa el tratamiento local definitivo.³³⁻³⁸

El presente trabajo pretende demostrar que en general una respuesta global a la radiosensibilización con Platino y un alcaloide de la Vinca más RTP concurrente, como tratamiento multimodal neoadyuvante a la cirugía conlleva a una mejor respuesta radiológica y reducción patológica del estadio clínico inicial en la mayoría de los pacientes e incluso remisiones histológicas. Esto incrementa el número de resecciones completas que puede ser realizado con una morbimortalidad postoperatoria aceptable en pacientes cuidadosamente seleccionados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo, en pacientes con tratamiento neoadyuvante en CNMP localmente avanzado, durante el período comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2008 en el INOR. Este estudio se basó en los resultados obtenidos después de un seguimiento postoperatorio de un año.

El universo de estudio estuvo conformado por 208 pacientes con CNMP localmente avanzado, provenientes de la Consulta de Pulmón del INOR. Los criterios de inclusión del estudio fueron los siguientes: Confirmación cito y/o histológica de CNMP, enfermedad localmente avanzada: tumor de reseabilidad dudosa o marginal: cT3N0-N1, cT4 (sin derrame pleural), cT3 o cT4 (Pancoast) y cN2. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con lesiones medibles o evaluables, sin radioterapia o quimioterapia previa. Criterios de exclusión: Karnofsky menor de 70 %, FEV1 predictivo postoperatorio menor que 40 % u 800 ml, antecedentes de angina inestable o infarto en los 6 meses previos, evidencia clínica de insuficiencia cardiaca, enfermedad neoplásica previa, excepto cáncer de piel no melanoma o carcinoma *in situ* de cérvix, evidencia clínica de enfermedad ganglionar cN3 o metastásica (M1), cuatro semanas antes de comenzar el tratamiento quirúrgico.

El tratamiento lo decidió un grupo multidisciplinario. La evaluación del TNM junto con la clasificación de estirpes histológicas, fue el sistema que se utilizó para la planificación terapéutica. La QTP se basó en regímenes de Platino:

1) Cisplatino: 100mg/m²/día IV 2h de infusión + Vinblastina: 6mg/m²/día-dosis máx: 10mg IV bolo ó 2) Carboplatino: AUC 5 IV 2h de infusión + Vinblastina: idem. Ambos esquemas se administraron cada 21 días por cuatro ciclos. La selección de los esquemas a utilizar dependió de las enfermedades concomitantes y el nivel de toxicidad de los platinos.

La RTP consistió en el uso de haz de fotones, con fuente de Cobalto y dosis total de 60 a 70 Gy. Se utilizó una dosis diaria de 2 Gy de lunes a viernes, por 6 semanas. La RTP fue planificada por TAC bidimensional; con técnica de reducción de campo, con campos grandes paralelos contrapuestos anteroposterior y posteroanterior (AP/PA-0-180°), designados para la irradiación del tumor primario más dos centímetros de margen, la región hiliar homolateral, la supraclavicular y ambas cadenas de los compartimentos mediastinales superior y medio. La QTP se efectuó concurrente con la RTP.

Todos los pacientes se operaron cuatro semanas después de la última dosis de cobalto. Se realizó toracotomía exploradora a todos los pacientes con algún grado de respuesta radiológica o al menos estabilización de las dimensiones tumorales, y se desestimaron para cirugía, aquellos con progresión de la enfermedad. La resección pulmonar R0, de pared costal y biopsia de los ganglios mediastinales por linfadenectomía mediastinal reglada o por mapeo de los compartimentos ganglionares, para

estadificación postoperatoria del mediastino, fue el procedimiento estandarizado. En todos los casos, la sección del bronquio se realizó con máquina grapadora. Los criterios de evaluación de respuesta al tratamiento consistieron en la respuesta radiológica, la respuesta patológica, la reseabilidad y las complicaciones posquirúrgicas. El seguimiento de los pacientes se realizó por el período de un año.

Respuesta Radiológica: Para excluir los pacientes con metástasis a distancia se realizó ultrasonido abdominal (US) y TAC simple de hemiabdomen superior. Se indicó TAC o Resonancia Magnética (RMN) de cráneo a todos los pacientes con enfermedad cN2 o T2 > 6 cm antes de la terapia local agresiva. Gammagrafía ósea para los casos con sospecha clínica y/o hemoquímica de metástasis ósea. A los pacientes en los que se descartó la presencia de metástasis a distancia se les realizó TAC multicorte helicoidal con contraste endovenoso. La N fue determinada por el tamaño del ganglio y definida como mayor de un centímetro. La RMN se indicó excepcionalmente. Finalmente fueron sometidos a la evaluación de la respuesta radiológica mediante TAC cuatro semanas después del tratamiento de acuerdo a los siguientes criterios:

Respuesta completa: No se define tumor.

Respuesta parcial: Reducción mayor o igual que un 50% del diámetro inicial del tumor en su eje mayor

Estabilización: Reducción menor que el 50 % del diámetro inicial del tumor en su eje mayor.

No respuesta: Aumento o no-reducción del diámetro inicial del tumor en su eje mayor.

Respuesta patológica: Se revisaron las piezas quirúrgicas y se examinaron las biopsias. Se evaluó de acuerdo a los siguientes criterios:

Respuesta completa: No evidencias de tumor viable en estudio macro y microscópico de la pieza (remisión histológica).

Respuesta parcial: Redujo el estadio clínico inicial.

No-respuesta: Permaneció en el mismo estadio o progresó a estadio más avanzado.

Resecabilidad: Se consideró enfermedad reseable aquella que alcanzó respuesta radiológica completa o parcial o estabilización radiológica después del tratamiento neoadyuvante.

Las complicaciones posquirúrgicas se dividieron en complicaciones mayores (muerte, fuga aérea,

atelectasia, fístula broncopleurales y empiema, síndrome de distress respiratorio del adulto) y menores (serohematoma e infección de la herida quirúrgica, fiebre postoperatoria, arritmia cardíaca, dolor posoperatorio).

El procesamiento de los datos se realizó utilizando una base de datos de Excel y mediante el programa SPSS versión 11.5. Se calcularon porcentajes para las variables: Respuesta radiológica, respuesta patológica, resecabilidad y complicaciones posquirúrgicas. Los pacientes se clasificaron según TNM, en ambos momentos, tanto preoperatorio como postoperatorio. Se calculó la asociación entre algunas variables cualitativas (sexo, estadio inicial, histología, localización del tumor) y las variables dependientes: Respuesta radiológica, patológica y resecabilidad del tumor, así como la asociación entre estas variables dependientes, que definen control local de la enfermedad. Para ello se empleó la prueba de X^2 (Chi cuadrado de Pearson), con un nivel de significación $p < 0.05$. Los resultados fueron presentados en tablas.

RESULTADOS

De los 208 pacientes evaluados se incluyeron 62 pacientes. El diagnóstico anatomopatológico se obtuvo mediante Punción aspirativa con aguja fina transtorácica en 48 pacientes, lo que representa el 77.4 % del total. El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma, presente en 35 pacientes (56.5 %). Presentaron tumores en el pulmón derecho 40 pacientes (64.5 %). El tumor se ubicó en el surco superior en el 59.7 % de los pacientes. (Ver Tabla 1)

Tabla 1: Características generales de la serie

Características	Número(porcentaje)
Total de pacientes incluidos	62(100%)
Diagnóstico cito/histológico	
Fibrobroncoscopia	14(22,6%)
PAAF	48(77,4%)
Tipo histológico	
Adenocarcinoma	35(56,5%)
Carcinoma epidermoide	24(38,7%)
Carcinoma indiferenciado de células grandes	3(4,8%)
Pulmón afecto	
Derecho	40(64,5%)
Izquierdo	22(35,5%)
Localización del tumor	
Surco superior	37(59,7%)
Bronquio principal	11(17,7%)
Lóbulo pulmonar	14(22,6%)

Fuente: Historias clínicas

Respuesta al tratamiento neoadyuvante

Respuesta Radiológica

Una respuesta radiológica global (parcial o completa) fue vista en el 54.8 % de pacientes evaluados; presentando el 17,7% de los pacientes una respuesta completa y el 37,1% respuesta parcial. Un total de 28 pacientes, lo que representa el 45,2% presentó estabilización imagenológica de la enfermedad. La respuesta imagenológica completa o parcial fue predictiva de resecabilidad ($p=0.010$) y se asoció con respuestas patológicas mejoradas ($p < 0.005$).

Resecabilidad

Alcanzaron resecciones completas 57 pacientes para una tasa de resecabilidad del 92 %. La cirugía tuvo intención curativa en todos los pacientes. El tipo de resección realizada con más frecuencia fue la lobectomía, en el 74,2% de los casos.

Relación entre la resecabilidad y la respuesta radiológica

Como se plasma en la tabla 2 la mayoría de los pacientes (59,6%) que presentaron tumores resecables tenían respuesta radiológica parcial o completa al tratamiento adyuvante.

Tabla 2 Distribución de pacientes según resecabilidad y respuesta radiológica del tumor. INOR 2000-2008

Respuesta radiológica	Resecabilidad			
	Si		No	
Respuesta completa o parcial	34	59.6%	0	0
Respuesta pobre o nula	23	40.4%	5	8%
Total	57	91%	5	8%

$X^2 = 6.604$ $p = 0.010$

Fuente: Historias clínicas

Respuesta Patológica

Se revisaron las piezas quirúrgicas y se examinaron las biopsias, un 62 % del total de pacientes estudiados presentaron respuesta patológica completa o parcial al tratamiento neoadyuvante. El 9,6% tuvo respuesta completa y el 53% tuvo respuesta parcial. Un total de 18 pacientes, lo que representa el 29% no tuvo respuesta al tratamiento neoadyuvante.

Relación entre la resecabilidad y la respuesta patológica

Como es posible apreciar en la tabla 3 fue factible resecar todos los tumores que alcanzaron una respuesta patológica completa o parcial; lo que representó un 68% del total de tumores resecables.

Tabla 3: Distribución de pacientes según resecabilidad y respuesta patológica del tumor. INOR 2000-2008

Respuesta patológica	Resecabilidad			
	Si		No	
Respuesta completa o parcial	39	68%	0	0%
No respuesta	18	31%	5	100%
Total	57	100%	5	100%

X2 = 12.308 p = 0.010

Fuente: Historias clínicas.

Relación entre la respuesta radiológica y la respuesta patológica

La tabla 4 muestra que con la reducción mayor o igual que el 50 % de las dimensiones radiológicas tumorales iniciales es posible esperar respuestas patológicas mejoradas, sin relación de significación estadística para estas diferencias (p= 0.107).

Tabla 4: Distribución de pacientes según respuesta radiológica y patológica. INOR 2000-2008

Respuesta radiológica	Respuesta patológica				Total	
	Respuesta completa o parcial		No respuesta			
Respuesta completa o parcial	27	43.6%	7	11.3%	34	54.8%
Respuesta pobre o Nula	17	27.4%	11	17.7%	28	45.2%
Total	44	71%	18	29%	62	100%

X2 = 2.605 p = 0.107

Fuente: Historias clínicas.

Relación entre localización del tumor y respuesta patológica

El subsitio anatómico del tumor se correlacionó de manera estadísticamente significativa con la respuesta patológica (p=0.024). Aquellos localizados en el surco superior presentaron una respuesta patológica completa o parcial en el 40.3 % de los casos. (Tabla 5). El resto de las variables cualitativas evaluadas no mostraron asociación con las variables dependientes que definen control de la enfermedad.

Tabla 5: Distribución de pacientes según respuesta patológica y localización del tumor. INOR 2000-2008

Localización del tumor	Respuesta patológica				Total	
	Respuesta completa o parcial		No respuesta			
Bronquios principales	8	12,9%	3	4,8%	11	17.7%
Lóbulos pulmonares	6	9,6%	8	12,9%	14	22.5%
Surco superior	25	40.3%	12	19.3%	37	59.6%
Total	39	62,9%	23	29%	62	100%

X2 = 6.194 p = 0.045

Fuente: Historias clínicas.

De todos los pacientes estudiados solamente el 24% presentó complicaciones posquirúrgicas como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6: Distribución de los pacientes de acuerdo a las complicaciones posquirúrgicas

Complicaciones posquirúrgicas	Número (porcentaje)
Mayores	
Muerte	0(0%)
Fuga aérea	1(1,6%)
Atelectasia	0(0%)
Fístula broncopulmonar y empiema	1(1,6%)
Síndrome de distress respiratorio del adulto	1(1,6%)
Menores	
Serohematoma e infección de la HQ	2(3,2%)
Fiebre posoperatoria	2(3,2%)
Arritmia cardíaca	1(1,6%)
Dolor posoperatorio	7(11,2%)
Total	

Fuente: Historias clínicas

HQ: Herida quirúrgica.

DISCUSIÓN

El abordaje interdisciplinario del CNMP localmente avanzado basado en diferentes combinaciones de quimioterapia, radioterapia y cirugía se ha convertido en una de las cuestiones más controvertidas y donde se realizan más ensayos en la actualidad. La QTP basada en Platino ha sido y permanece aún, como la de elección en el tratamiento de primera línea. Meta-análisis recientes validan el beneficio de esquemas dobles basados en Platino.¹²⁻²³ A favor de la administración concurrente con RTP se revelan una serie de consideraciones teóricas: a) Prevención de la emergencia de clones resistentes; b) Sensibilización de células a la RTP y c) Inducción de muerte celular por mecanismos complementarios independientes.²² Con fundamento en estos aspectos, la administración concurrente fue la de elección en nuestra investigación.

En nuestro estudio la dosis de Cobalto utilizada fue entre 60 y 70 Gy, que es la dosis óptima en el

CP. Sin embargo, otros autores defienden el uso de dosis subóptimas de 30 a 45 Gy, lo que permite mejor disección hilar al evitar una fibrosis radiógena excesiva y teóricamente tratar un muñón bronquial menos precario, pero en detrimento de mejores tasas de respuesta.^{8,9}

Frecuentemente las respuestas imagenológicas objetivas son predictivas de reseabilidad y están relacionadas estadísticamente con la reducción del estadio clínico,^{12,13} lo cual concuerda con nuestros hallazgos: Los pacientes con lesiones irresecables alcanzaron respuestas radiológicas pobres o nulas. Los 5 pacientes con tumores irresecables eran T4N0-2 preoperatorio, con pobre o ninguna respuesta al tratamiento neoadyuvante.

En nuestro estudio una respuesta radiológica global fue predictiva de reseabilidad, con asociación estadística muy significativa ($p=0.010$). Rosell en su serie de 67 pacientes en etapas IIIA y IIIB, plantea que el 57% tuvo respuesta radiológica parcial y alcanzaron resecciones completas el 78 %.⁸

Roth y Rosell reconocen unánimemente en sus estudios los méritos del tratamiento combinado simultáneo y secuencial, y señalan cifras de esterilización ganglionar de 52 %, para el subgrupo que recibió tratamiento simultáneo, resultado superior al nuestro.^{8, 9, 17}

En nuestra serie, de los 38 pacientes con afectación ganglionar inicial, 26 pacientes lograron esterilización ganglionar pN0.

En todos los casos de pacientes con tumores irresecables, no hubo reducción patológica de la categoría T ni esterilización ganglionar ("down staging"), con asociación significativa para estas diferencias ($p<0.005$)

La mayoría de los protocolos modernos que se analizaron en forma comparativa, reflejan tasas de respuestas objetivas tanto radiológicas como histológicas superiores a las nuestras, con una incidencia de efectos adversos menor.³⁹⁻⁴⁵ Esto tiene explicación por el uso de nuevos agentes citotóxicos que han demostrado una mayor eficacia en el CNMP.^{12,13}

Por otra parte, el uso de la TAC tridimensional y los modernos aceleradores lineales con rayo fotón energía de 4-18 mv minimizan los efectos adversos.^{12-14, 20, 22-25}

Una de las preguntas aún sin respuesta es si después de un tratamiento neoadyuvante con RTP a dosis máximas es factible y seguro plantear la cirugía como tratamiento definitivo. En este sentido, las series publicadas en la literatura arrojan resultados contradictorios.⁴⁶⁻⁵⁴

En algunos estudios se alcanzaron tasas de mortalidad superiores al 20%, las cuales se duplicaron si se practicaba una neumonectomía,⁴⁶⁻⁵⁴ estos resultados casi prohibitivos, se alejan de los obtenidos en nuestra serie.

A pesar de que los pacientes recibieron una dosis acumulada media de cobalto cercana a los 60 Gy y de realizarse un número considerable de neumonectomías. Nuestro estudio arrojó una morbilidad del 24%, resultando complicaciones mayores sólo un 4,8%. No hubo mortalidad operatoria en nuestra serie.

Rosell⁸ por su parte registra una mortalidad postoperatoria de un 7.5 %.

Consideramos que similares estudios se deben extender a otros centros para ser posible el acceso de este manejo multidisciplinario con eficacia confirmada en este estudio y en otros efectuados a nivel global, a todos los pacientes del territorio nacional afectados de esta entidad.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento neoadyuvante fue útil en el CNMP localmente avanzado, ya que indujo control local de respuestas radiológica y patológica, y por tanto, la reseabilidad en estos pacientes.
2. La mayoría de los pacientes no presentaron complicaciones, y no hubo muerte postoperatoria, por lo que fue seguro este abordaje terapéutico multimodal.
3. Se necesitan estudios prospectivos multi-institucionales nacionales que validen estos resultados. Hasta que se alcance ese nivel de evidencia, nos parece razonable ofrecer tratamiento quirúrgico a los pacientes que tras alcanzar alguna respuesta con dosis plenas (>59 Gy) de radioterapia y quimioterapia sean operables.

Bibliografía

1. Sano H, Marugame T. Internacional comparisons of cumulative risk of lung cancer, from cancer incidence in five continents. *J Clin Oncol.* 2006; 36: 33-334.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer Statistics. 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008. 58(2): 71-96.
3. Ferlay J, Autier P, Boniol M. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007. 18: 581.
4. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. 2006. Principales causas de muerte. Cuba;2006.
5. Fleites G, Collado JC, Castillo E. Cáncer de Pulmón. Guía de Diagnóstico y Tratamiento. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Guías de Oncología. Ciudad de la Habana; 2002.
6. Morere JF. Surgical Treatment of Superior Sulcus. *Oncol. (Barc.).* 2006; 29 (2):2-15.
7. Sculier JP, Paesmans M, Lafitte JJ, Baumohl J, Thriaux J, van Cutsem O. A randomised phase III trial comparing consolidation treatment with further chemotherapy of chest irradiation in patients with initially unresectable locoregional non-small-cell lung cancer responding to induction chemotherapy. European Lung Cancer Working Party. *Ann Oncol.* 1999; 10: 295-303.
8. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C. A randomized trial comparing pre-operative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1994; 330:153-158.
9. Roth J, Fosella F, Komaki R. A randomized trial comparing pre-operative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 673-680.
10. Minna JD, Sekido, Y, Fong, K, Gazdar AF. Cancer of the lung. En: VT DeVita Jr, S Hellman, SA Rosenberg, editores. *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997; p.882.
11. Dillman RO, Seagren SL, Herndon J. Improved survival in stage III non-small cell lung cancer. Seven years follow up of CALGB 8433. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 88: 1210-1215.
12. Schrump DS, Giaccone G, Kelsey C R, Marrks L B. Non small cell lung cancer. En: De Vita VT Jr, Hellmans S, Rosenberg SA, editores. *Cancer Principles and practice of oncology.* 6^{ta} ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008; p. 897-939.
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice in Oncology. [En línea]. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp. Consultado July 7, 2009.
14. Turrisi AT, Scott CB, Rusch. Randomized trial of chemoradiotherapy to 61 Gy (no S) versus chemoradiopy to 45 Gy followed by surgery (S) using cisplatin etoposide in stage IIIa non small-cell lung cancer (NSCLC): intergroup trial 0139, RTOG (9309). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57(2 Suppl): S125.
15. Depierre A, Millron B, Moro-Sibilot D. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20(1):247.
16. Pisters KM, Ginsberg RJ, Giroux DJ. Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: A novel approach. Bimodality Lung Oncology Team. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(3):429
17. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer.* 1999; 26(1):7.
18. Ruebe C, Reisenbeck D, Semik M. Neoadjuvant chemotherapy followed by preoperative radiochemotherapy (hfRTCT) plus surgery or surgery plus postoperative radiotherapy in stage III non small-cell lung cancer: results of a randomized phase III trial of the German Lung Cancer Cooperative Group. *Int J Rad Oncology Biol Phys.* 2004; 60(1S):S130.
19. Sauvage J, Rebischung J, Vannetzel J. Phase III study of neoadjuvant MVP versus MVP

- plus chemoradiotherapy in stage III NSCLC. Proc Am Soc Clin Oncol. 2007; 19:495a.
20. Albain KS, Swann RS, Rusch VR. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs. CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non small-cell lung cancer. Proc Am Soc Clin Oncol. 2005; 23(16S):7014.
 21. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 2007; 99(6):442.
 22. Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: The concept of additivity. Int Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 5: 85-91.
 23. Clamon G, Herndon J, Cooper R, Chang AY, Rosenman J, Green MR. Concurrent inductive radiosensitization with carboplatin for patients with marginal resectable stage III non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the cancer and leukemia group B and the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 1999; 17: 4-11.
 24. Byhardt RW, Scott C, Sanse WT, Emami B, Komaki R, Fisher B. Response, toxicity, failure patterns, and survival in five Radiation Therapy Oncology Groups trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non-small-cell carcinoma of the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998; 42: 469-478.
 25. Rotman M, Aziz H, Wasserman TH. Chemotherapy and irradiation. En: Pérez CA, Brady LW, editores. Principles and practice of radiation oncology. 3ra ed. Philadelphia: Lippincot-Raven; 1997; 2p. 705-722.
 26. Curran WJ, Scott C, Langer C. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III non small cell lung cancer: RTOG 9410 (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol. 2003; 22:621a.
 27. Curran WJ, Scott C, Langer C. Phase III Comparison of Sequential vs Concurrent Chemoradiation for Patients (Pts) with Unresected Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Initial Report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. Proc Am Soc Clin Oncol. 2000; 19:484a.
 28. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, Pinsky PF, Kramer BS, Prorok PC, et al. Resultados finales del "Lung Screening Study" (LSS): un estudio randomizado de tac helicoidal versus radiografía de tórax como screening en el cáncer de pulmón. The lung Screening Study Research Group. Lung Cancer. 2005; 47: 9-15.
 29. Godlstraw P, Crowley J, Chanskey K. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol. Aug 2007; 2(8):706-14.
 30. De WM, Hendriks J, Lauwers P. Nodal status at repeat mediastinoscopy determines survival in non small-cell lung cancer with mediastinal nodal involvement, treated by induction therapy. Eur J Cardiothorac Surg. 2006; 29(2):240.
 31. Port JL, Korst RJ, Lee PC. Surgical resection for residual N2 disease after induction chemotherapy. Ann Thorac Surg. 2005; 79(5):1686.
 32. Bueno R, Richards WG, Swanson SJ. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. Ann Thorac Surg. 2000; 70(6):1826.
 33. Choy H, LaPorte K, Knill-Selby E, Mohr P, Shyr Y. Esofagitis in combined modality therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. Semin Radiat Oncol. 1999; 9 (Supl 1): 90-96.
 34. Byhardt RW. Toxicities in RTOG combined trials for non-small-cell lung cancer. Oncol.1999; 13 (Supl 5): 116-120.
 35. Robnett TJ, Machtay M, Vines EF, McKenna MG, Algazy KM, McKenna WG. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000; 48: 89-94.
 36. Uitterhoeve AL, Belderbos JS, Koolen MG, van der Vaart PJ, Rodrigus PT, Benraadt J. Toxicity of high-dose radiotherapy combined with daily cisplatin in non-small-cell lung

- cancer: results of the EORTC 08912 phase I/II study. *Eur J Cancer*. 2000; 36: 592-600.
37. Tsoutsou PG, Koukourakis MI. Radiation pneumonitis and fibrosis: mechanisms underlying its pathogenesis and implications for future research. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 66(5):1281.
 38. Allen MS, Darling GE, Pechet TT. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81: 1013-1019.
 39. De WM, Hendriks J, Lauwers P. Nodal status at repeat mediastinoscopy determines survival in non small-cell lung cancer with mediastinal nodal involvement, treated by induction therapy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; 29(2):240.
 40. Bueno R, Richards WG, Swanson SJ. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg*. 2000; 70(6):1826.
 41. Port JL, Korst RJ, Lee PC. Surgical resection for residual N2 disease after induction chemotherapy. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79(5):1686.
 42. Johnstone DW, Byhardt RW, Ettinger D, Scott CB. Phase III study comparing chemotherapy and radiotherapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non small-cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes (N2); final report of RTOG 89-01. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 54(2):365.
 43. Keller SM, Adak S, Wagner H, Johnson DH. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Thorac Surg*. 2000; 70(2):358.
 44. Wu Y, Huang ZF, Wang SY, Yang XN, Ou W. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2002; 36(1):1.
 45. Allen MS, Darling GE, Decker PA. Number of lymph nodes harvested from a mediastinal lymphadenectomy: Results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 7555.
 46. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, Gaisert HA, Harpole DH, Wright CD. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database. The surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 135: 247-254.
 47. Miller DL, Rowland CM, Deschamps C. Surgical treatment of non small-cell lung cancer 1 cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg*. 2002; 73(5):1545.
 48. Daly BD, Fernando HC, Ketchedjian A. Pneumonectomy after high-dose radiation and concurrent chemotherapy for non small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82(1):227.
 49. Roberts JR, Eustis C, DeVore R. Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2001; 72(3):885.
 50. Martin J, Ginsberg RJ, Abolhoda A. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy. *Ann Thorac Surg*. 2001; 72(4):1149.
 51. Siegenthaler MP, Pisters KM, Merriman KW. Preoperative chemotherapy for lung cancer does not increase surgical morbidity. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71(4):1105.
 52. Ohta M, Sawabata N, Maeda H, Matsuda H. Efficacy and safety of tracheobronchoplasty after induction therapy for locally advanced lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 125(1):96.
 53. Leo F, Solli P, Veronesi G. Does chemotherapy increase the risk of respiratory complications after pneumonectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 132(3):519.
 54. Fuentes E, Diaz JM, Huerta JC. Videotoracoscopia: nuestra experiencia. *Rev Cub Cir*. 2001; 40(2):134-43.

Del Editor:

CESIÓN - ASIGNACIÓN DE LOS DERECHOS DE AUTOR

A la Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador, SOLCA

La revista "ONCOLOGÍA" requiere de la firma de todos los autores y coautores como evidencia de transferencia, asignación y de traspaso de la posesión de los derechos de autor, exclusivamente a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador, SOLCA.

En caso de que uno de los coautores se haya cambiado de domicilio, usted puede reproducir una copia de este formulario para que dicho coautor firme por separado. Favor enviar una copia de ésta página a nuestra oficina. El envío oportuno de este formulario con todas las firmas nos permitirá programar su artículo para su publicación.

Sr. Dr.
Carlos García Cruz
Director - Editor de la Revista Oncología
Ciudad.-

De mis consideraciones.

Los suscriptos autores del artículo _____, declaramos haber leído y aprobado dicho manuscrito, a la vez que cedemos los derechos de autoría en exclusiva a favor de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer y su Revista "Oncología", como evidencia de la transferencia, asignación y traspaso de posesión de la información contenida en el mencionado artículo.

Nombre: _____	FIRMA: _____
Nombre: _____	FIRMA: _____
Nombre: _____	FIRMA: _____
Nombre: _____	FIRMA: _____
Nombre: _____	FIRMA: _____

Fecha de Cesión: _____

Datos del autor responsable: _____

Dirección: _____

Teléfonos: _____

E-mail: _____

Nota: Sírvase escribir los nombres en caracteres de imprenta.

Revista "ONCOLOGÍA"
Av. Pedro Menéndez Gilbert
Apt. Postal No. 555/ ó 3623
Guayaquil - Ecuador

Fax: (593-4) 2293-366 / 2287-151 / 2294 - 697

E-mail: revista@solca.med.ec
revistaoncologia@gmail.com

QUIMIORRADIOTERAPIA

EN EL CÁNCER DE LARINGE

Dr. José Ramón Díaz Martínez^(a), Dr. Lisandro Vilas Martínez^(b), Dr. Carlos M. Díaz Salas^(c)

^(a) Especialista de 1er. y 2do. Grado en Oncología, Jefe del Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello. Profesor Auxiliar.

^(b) Especialista de 1er. Grado en Otorrinolaringología.

^(c) Especialista de 1er. y 2do. Grado en Oncología.

RESUMEN

Introducción.- La quimioterapia ha sido empleada como tratamiento adyuvante, neoadyuvante y concomitante a la radioterapia con los objetivos de mejorar la sobrevida, en el cáncer de laringe, aumentando el control locoregional y sistémico. La quimioterapia concurrente a la radioterapia está siendo señalada como más efectiva que las otras dos modalidades.

Material y Métodos.- Se evaluaron los expedientes clínicos de 55 pacientes, con diagnóstico inicial de cáncer de laringe, localmente avanzado, inscritos en el Instituto Nacional de Oncología de La Habana, en el periodo comprendido entre marzo del año 2006 y junio del 2008. Se planificó tratamiento combinado, el cual consistió en quimioterapia con Cisplatino y 5-Fluorouracilo, 3 ciclos previa a la radioterapia, la cual se administraría, de comprobarse una respuesta satisfactoria, con más del 50% de reducción del tumor. El objetivo del presente trabajo es valorar la respuesta al esquema de tratamiento propuesto.

Resultados.- En la distribución por edades, los grupos tratados con mayor frecuencia, fueron los comprendidos entre los 61 y 70 años, 25 pacientes, para el 45,45% y los comprendidos entre 51 y 60 años, con 15 pacientes, 27,27%. La laringe glótica, fue la ubicación topográfica más frecuente con 28 pacientes, que representó el 50,9% de la casuística. Se obtuvieron respuestas objetivas en el 94,54% de los pacientes. El 42,5% de los pacientes conservaron su laringe.

ABSTRACT

Introduction.- Chemotherapy has been used as adjuvant, neoadjuvant and concomitant to radiotherapy with the objectives of improving survival, cancer of the larynx, increasing the locoregional and systemic control. Concurrent chemotherapy to radiotherapy is being reported as more effective than the other two modalities.

Material and Methods.- We evaluated the clinical records of 55 patients initially diagnosed with laryngeal cancer, locally advanced, registered with the National Institute of Oncology in Havana in the period between March 2006 and June 2008. Combined treatment was planned, which consisted of chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil, 3 cycles prior to radiotherapy, which would be administered, if proven a satisfactory response, with more than 50% reduction in tumor. The aim of this study was to assess the response to the treatment regimen proposed.

Results.- The distribution by age group most frequently treated were as between 61 and 70 years old, 25 patients, 45.45% and patients between 51 and 60 years old, with 15 patients, 27, 27%. The glottal larynx was the most common topographic location with 28 patients, accounting for 50.9% of all cases. Objective responses were obtained in 94.54% patients. 42.5% patients retained their larynx.

CORRESPONDENCIA:

Dr. José Ramón Díaz Martínez. - Instituto Nacional de Oncología.

Calle 29 y E. Vedado. C.P. 10400 - Ciudad La Habana. Cuba e-mail: jrdiaz@infomed.sld.cu

Conclusiones.- En la mayor parte de nuestros pacientes se obtuvieron respuestas, siendo la Respuesta Completa evidente en 36 pacientes, para el 65,45%, y la Respuesta Parcial en 16 casos, 29,09%.

Palabras clave.- Cáncer de Laringe, quimioterapia, radioterapia.

Conclusions.- In most of our patients responses were obtained, with apparent complete response in 36 patients, 65.45%, and partial response in 16 cases, 29.09%.

Key words.- Laryngeal cancer, chemotherapy, radiation therapy.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de los tumores de la cabeza y el cuello presenta considerables problemas funcionales y estéticos, sobre todo relacionados con la pérdida de la función de la mandíbula y de la laringe. El resultado final del tratamiento ha mejorado gracias a los enormes progresos de la cirugía plástica, entre ellos el uso de colgajos miocutáneos y transferencias de tejidos microvasculares libres.

Además en los últimos diez años se han definido mejor los papeles que pueden desempeñar la radioterapia y la quimioterapia. Sin embargo, a pesar de todos estos progresos, cuando la enfermedad está locorregionalmente avanzada la supervivencia a los cinco años es muy baja. Por lo que una de las líneas importantes de trabajo de la especialidad, es la dirigida a realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad.¹

El uso de las radiaciones en el cáncer de laringe desempeña un importante papel en el tratamiento del mismo. Sobre todo en estadios iniciales en el que logra resultados similares a la cirugía preservando la anatomía y las funciones del órgano.²

El tratamiento con radiaciones del cáncer de la laringe, puede ser empleado en todos los estadios de la enfermedad, fundamentalmente en estadio I y II con intención curativa. También en el estadio III, asociado a la quimioterapia, preoperatoriamente o en aquellos pacientes en los que la cirugía esté contraindicada o la rechacen y en el IV con intención paliativa.³

Durante muchas décadas los oncólogos, han debatido el uso y la efectividad de la quimioterapia en el tratamiento de los cánceres de cabeza y cuello, utilizada cómo inducción o concomitante con la utilización de la radioterapia. Esto ha generado, un número importante de proyectos, ensayos y publicaciones sobre el tema, tratando de demostrar la forma de utilización óptima de tal quimioterapia, en estos tumores.

Desde el trabajo publicado por el Grupo de estudio del Cáncer de Laringe, del Departamento de Veteranos, donde reportaron cifras de sobrevida comparables utilizando métodos no quirúrgicos, a los obtenidos por la laringectomía total en casos seleccionados con diagnóstico de cáncer de laringe, ha motivado, un incremento en el uso del tratamiento no quirúrgico en el manejo de pacientes con cáncer de laringe avanzado, lo cual ha sido una alternativa de tratamiento a la utilización de la cirugía radical.

La quimioterapia inicial en tumores epidermoides de cabeza y cuello es activa y capaz de inducir respuesta completa en un 30% o 40% de los pacientes. Esto permitiría evitar una cirugía mutilante en un grupo bien seleccionado de pacientes. Sin embargo, ésta no ha permitido por el momento observar una mayor sobrevida en los pacientes ya tratados. El uso de quimioterapia concomitante o alternada con radioterapia parece ser superior a la radioterapia sola.⁴

El uso simultáneo de quimioterapia y radioterapia tiene como principio no sólo el tratar en forma temprana las posibles metástasis, sino aumentar el efecto de los rayos para obtener un mejor control de la enfermedad locorregional. La mayoría de las drogas activas aumentan el efecto de la radioterapia cuando se administran simultáneamente.⁵⁻⁷

La estrategia de la conservación de órganos, como se ha denominado, consiste en la preservación de la función de laringe, donde ocupa un lugar prominente la voz, evitando la necesidad de una traqueostomía permanente, con un incremento notable en la calidad de vida de estos pacientes, con índices de sobrevida muy similares, a los que poseen aquellos pacientes que son sometidos a una cirugía radical laringea.

Nuestro objetivo fue evaluar la respuesta a la terapéutica planteada, además de determinar las principales características clínicas y anatomopatológicas de las lesiones de los pacientes tratados con quimiorradioterapia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este estudio se revisaron 80 historias clínicas de pacientes con diagnósticos de carcinoma de la laringe, inscritos en el Instituto Nacional de Oncología de la Habana, en el periodo comprendido entre marzo del año 2006 y junio del 2008. Se desecharon 25 historias clínicas, de pacientes que no pudieron completar el tratamiento o discontinuaron el seguimiento una vez concluido el tratamiento y no pudieron ser evaluadas correctamente, la respuesta al tratamiento, por lo que se incluyeron un total de 55 pacientes en el estudio.

En la realización de este estudio se aplicó una encuesta a las historias clínicas para la obtención de los datos que se procesaron como: Aspectos generales relacionados con la enfermedad y con el tratamiento. El diagnóstico de la recaída se realizó mediante laringoscopia indirecta, directa y toma de biopsias.

Se planificó tratamiento combinado, con quimiorradioterapia, el cual consistió en quimioterapia con Cisplatino y 5-Fluorouracilo (5-FU), 3 ciclos previa a la radioterapia, la cual se administraría, de comprobarse una respuesta satisfactoria, con más del 50% de reducción del tumor, administrándose una dosis tumor total, de 70 Gy.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Chi cuadrado. Para el intervalo libre de enfermedad se tuvo en cuenta la fecha de inscripción en el Instituto Nacional de Oncología de la Habana.

RESULTADOS

La muestra quedó compuesta por un 73% de pacientes masculinos y 27% femenino. Se encontró que la edad con mayor frecuencia, en la que se diagnosticó el cáncer de la laringe, fue entre 61 y los 70 años, agrupándose en esta década el 45,45 % de los casos. (Fig. 1)

El grupo estudiado fue de predominio masculino con 73% mientras que el género femenino correspondía al 27% de la muestra.

El cáncer glótico representó el 50,9 % de las historias clínicas revisadas, mientras que el

supraglótico el 21,8 % de los casos. (Fig. 2).

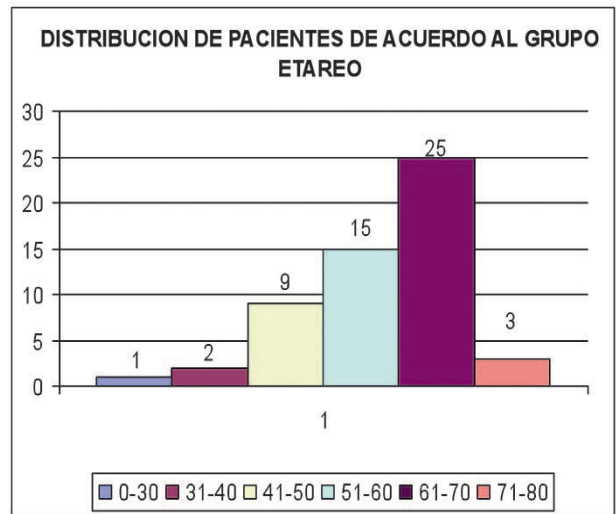


Fig. 1- Distribución de pacientes por grupo etáreo que recibieron Quimiorradioterapia en cáncer de laringe para el periodo 2006 - 2008.

DISTRIBUCIÓN POR UBICACIÓN TOPOGRÁFICA

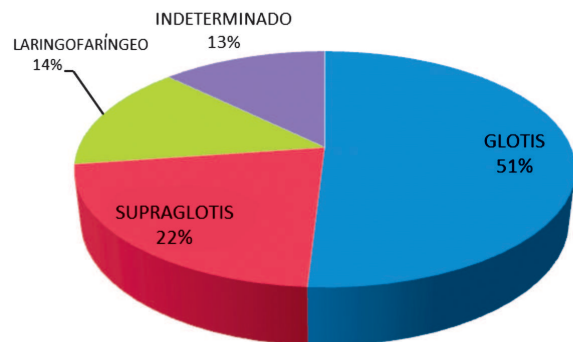


Fig. 2.- Distribución por ubicación topográfica de pacientes que recibieron Quimiorradioterapia en cáncer de laringe para el periodo 2006 - 2008.

De las 55 historias clínicas revisadas en pacientes tratados con quimioterapias y radioterapias la distribución de los pacientes por etapas fue la siguiente: la etapa III con 40 casos, para un 89,9 % y la etapa IV, con 15 casos, para el 10,9 %. (Tabla 1).

Los carcinomas epidermoides moderadamente diferenciados constituyeron casi la absoluta mayoría con unos 32 pacientes, 58,18 %, seguidos de los bien diferenciados con 16 pacientes, 29,09 % y los poco diferenciados, con 10 pacientes, para el 10,06% de nuestra casuística.

Al evaluar los resultados al finalizar el tratamiento, se obtuvo algún tipo de respuesta en 52 de los pacientes evaluados. (Tabla 2).

Tabla 1: Distribución de acuerdo a la Clasificación TNM de pacientes que recibieron Quimiorradioterapia en cáncer de laringe para el periodo 2006 - 2008.

Clasificación T.	Número de casos.	%
T3.	49	89,09
T4.	6	10,9
TOTAL.	55	100

Clasificación N.	Número de casos.	%
N0.	40	72,72
N1.	5	9,09
N2a.	5	9,09
N2b.	4	7,27
N3.	1	1,8
TOTAL.	55	100

Tabla 2: Distribución según la respuesta al tratamiento adoptado de pacientes que recibieron Quimiorradioterapia en cáncer de laringe para el periodo 2006 - 2008.

Tipo de Respuesta.	Número de casos.	%
RESPUESTA COMPLETA.	36	65,45
RESPUESTA PARCIAL.	16	29,09
PROGRESIÓN.	3	5,45
TOTAL.	55	100

En la evaluación durante la última consulta, constatamos que se logró preservar la laringe en un 41,8 % de los pacientes.

DISCUSIÓN

La quimioterapia de inducción, con Cisplatino y 5 Fluoracilo, seguida de radioterapia en pacientes con buena respuesta a la quimioterapia, es una alternativa en los pacientes que requerirían una laringectomía radical, al serles diagnosticado un carcinoma avanzado en la laringe o la hipofaringe.

La utilización de la quimioterapia neoadyuvante seguida de radioterapia, o el uso de la quimiorradioterapia, ha demostrado ser superior al uso de la radioterapia sola, permitiendo que un número significativo de pacientes, hayan logrado curación de la lesión, con conservación de la laringe, evitando el terrible impacto, que resulta la pérdida de este órgano.⁸

Además de lograrse la preservación de este importante órgano, con estas combinaciones de tratamiento, se consigue también la disminución del porcentaje de metástasis a distancia, y el incremento de los porcentajes de resecabilidad.

Los estudios recientes, abren nuevas perspectivas para el uso de combinaciones de quimiorradioterapia y radioterapia, ya que se espera lograr que los nuevos antineoplásicos, independientemente que logren una mayor actividad sobre la células neoplásicas, también sean capaces de potencializar más la respuesta que se logra con la radioterapia.

Nuevas investigaciones, sugieren que en estos casos, la inclusión de Docetaxel, incrementaría las cifras de respuestas y la sobrevida. Esquemas de quimioterapia combinada más intensos y con mayor capacidad de inducir respuestas completas, son una alternativa a evaluar en el futuro como posible mecanismo para mejorar el pronóstico de estos pacientes.⁸

La radioterapia como tratamiento único, ha sido utilizada, con intención curativa, en casos seleccionados de tumores de cabeza y cuello, en etapas iniciales. Los resultados de la radioterapia revelan una sobrevida de un 88 % en grandes series de lesiones T1 y de un 52 - 80 % en T2, según revisión realizada por Ensley,⁹ se obtuvo un 90 % en estadio I y II y un 63 % en estadio III y IV, reportándose preservación de órganos en 106 pacientes.

El porcentaje de casos por debajo de los 30 años no rebasó el 1,8 % en nuestra serie, no encontramos diferencia con los resultados de Ensley.⁹

Hill,¹⁰ analizó la correlación de la localización del tumor a lo largo de las cuerdas vocales y el control local en estadios I y II obteniendo una probabilidad de control de un 96 % en el estadio I y de un 67 %

en el II. Reportando una mayor recurrencia en los tumores extendidos a toda la cuerda vocal.

Hinerman¹¹ evaluó 109 pacientes, con carcinoma de la laringe, en etapas III, IV, tratados con radioterapia, el mayor número de pacientes, fueron clasificados como, T3N0, 68 pacientes (62%), seguido del grupo de los T4N0, 17 pacientes (16%) y los T3N1, con 14 pacientes (13%), la sobrevida a 5 años, fue del 78% para los T3 y del 81% para los T4.

Cmelak de la Universidad de Vanderbilt,¹² en 102 pacientes tratados con radioterapia y Paclitaxel, con un seguimiento de 36, 7 meses, logró preservar el órgano, en el 81% de la casuística, después de 2 años de seguimiento; en 13 pacientes se requirió realizar una laringectomía total, como salvamento al fallo del tratamiento inicial. La sobrevida global a los 2 años fue del 76%. Cmelak, concluye, que esta combinación, resultó ser efectiva para la preservación de órganos, con una baja toxicidad.

Adelstein,¹³ en un estudio randomizado, en el cual evaluó a 295 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, excluyéndose los carcinomas de la nasofaringe, no susceptibles de tratamiento quirúrgico, comparó el tratamiento radiante estándar, con una dosis total de 70 Gy, con pacientes tratados con radioterapia a la misma dosis y Cisplatino concomitante, los días 1, 22 y 43 del tratamiento, a una dosis de 100 mg/m² y otro grupo de pacientes con radioterapia más Cisplatino y 5FU, cada 4 semanas; la media de seguimiento fue de 41 meses, y obtuvo resultados superiores en el grupo de quimioterapia concurrente, con 37 % de sobrevida a los 3 años, contra 27% en el grupo que recibió quimioterapia neoadyuvante, estos resultados difieren totalmente con lo encontrado en nuestro estudio, pues obtuvimos respuesta completa, en el 64,45% de los casos.

CONCLUSIONES

La quimiorradioterapia neoadyuvante, es un tratamiento intensivo, tóxico, pero tolerable y efectivo, en el tratamiento del cáncer localmente invasivo de la laringe.

Se logró preservar la laringe en un 41,8 % de los pacientes.

Bibliografía

1. Díaz Martínez J R. Cáncer de la Laringe. Experiencia en el Instituto Nacional de Oncología. La Habana, Cuba. 1966- 1996. Rev Inst Nac Enf Resp Mex. 2002; 15(4): 220- 225.
2. Corvò R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. Radiother Oncol. 2007; 85(1): 156- 170.
3. Mendenhall W M, Mancuso A A, Hinerman R W, Malyapa R S, Werning J W, Amdur R J, et al. Multidisciplinary management of laryngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 69 (2 Suppl): 12- 14.
4. Urba S, Wolf G, Eisbruch A. Single-cycle induction chemotherapy selects patients with advanced laryngeal cancer for combined chemoradiation: a new treatment paradigm. J Clin Oncol. 2006; 24: 593 – 598.
5. Forastiere A A, Goepfert H, Maor M Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med. 2003; 349: 2091–2098.
6. Forastiere A A, Maor M, Weber R S. Long-term results of Intergroup RTOG 91–11: a phase III trial to preserve the larynx-induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. J Clin Oncol. 2006; 24(Suppl): 5517 -5523.
7. Ang K K, Berkey B A, Tu X. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. Cancer Res. 2002; 62, 7350-7356.
8. Genden E M, Ferlito A, Rinaldo A, Silver C E, Fagan J J, Suárez C, et al. Recent changes in the treatment of patients with advanced laryngeal cancer. Head Neck. 2008; 30(1): 103-110.
9. Ensley J F, Kish J A, Weaver A A. Correlación de variables específicas de diferenciación con índice de respuesta y sobrevida, en pacientes

- con Cáncer de Cabeza y Cuello avanzado, tratados con quimioterapia de inducción. Cancer. 1988. 63: 1487- 1492.
10. Hill B T, Price LA, Macrae K. Importancia del sitio del tumor primario en la evaluación de la respuesta a la quimioterapia. Datos de sobrevivida a 7años en cáncer avanzado de Cabeza y Cuello, tratados con quimioterapia inicial sin Cisplatino. J Clin Oncol. 1986, 5(4): 1340 - 1349.
11. Hinerman R W, Mendenhall W M, Morris CG, Amdur R J, Werning J W, Villaret D B. T3 and T4 true vocal cord squamous carcinomas treated with external beam irradiation: a single institution's 35-year experience. Am J Clin Oncol. 2007; 30(2): 181- 185.
12. Cmelak A J, Li S, Goldwasser M A, Murphy B, Cannon M, Pinto H, et al. Phase II trial of chemoradiation for organ preservation in resectable stage III or IV squamous cell carcinomas of the larynx or oropharynx: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2399. J Clin Oncol. 2007; 25(25): 3971- 3977.
13. Adelstein D J, Li Y, Adams G L. An intergroup Phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemo radiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. J Clin Oncol. 2003; 21(1), 92- 98.

Del Editor

CHEQUEO PARA LOS AUTORES, PREVIO A LA ENTREGA DE TRABAJOS

- Se requieren el original y 2 copias del manuscrito y de las ilustraciones.
- El manuscrito debe estar escrito a doble espacio.
- El último debe ser conciso y corto.
- El abstracto tendrá un máximo de 250 palabras en el caso de artículos originales, y de 150, en los reportes de casos.
- Debe incluirse la versión en inglés del abstracto.
- Especificar la filiación institucional de cada autor, incluyendo el nombre completo del autor o autores, dirección, teléfono, fax o dirección de correo electrónico.
- Cada ilustración debe estar en una página separada en la que debe indicarse (en el borde superior), el nombre del primer autor, el título del trabajo y el número del orden que le corresponde.
- Debe enviarse el certificado de exclusividad y de no tener conflicto de interés financiero relacionado al trabajo, firmado por todos los autores.
- Para la publicación del manuscrito en la revista, es indispensable el certificado de cesión de los derechos de autor.

CASO CLÍNICO

TUMOR DE REGIÓN PINEAL EN PRESENTACIÓN FAMILIAR:

A PROPÓSITO DE 2 CASOS CLÍNICOS

^(a) Dr. César Chong Loor

^(a) Neurocirujano Hospital Solca - Guayaquil / Neurocirujano Hospital Alcívar Guayaquil - Ecuador

RESUMEN

Los tumores de la región pineal representan el 3 - 4 % de los tumores intracraneales y 4 % de lesiones intracraneales en niños. En estudios epidemiológicos de tumores cerebrales previos, el resultado fue concluyente sobre la existencia de una predisposición en familiares de primer grado, que ha sido comprobado en varias publicaciones. Los estudios señalan etiología heterogénea.

Epidemiológicamente no pueden encontrarse todas las respuestas y deben hacerse esfuerzos para determinar las mutaciones genéticas y por qué se producen. Una posibilidad que existe, es que ya están determinadas previamente en la expresión de oncogenes que dan origen al desarrollo tumoral. El presente trabajo evidencia, los casos de dos hermanos que presentan tumores pineales diagnosticados mediante biopsia estereotáxica, siendo tumores infrecuentes en su localización y más aún afectando dos miembros familiares. Se analizan aspectos clínicos, epidemiológicos, patológicos y las opciones terapéuticas a seguir.

Palabras clave.- Tumor pineal, predisposición familiar, tratamiento.

ABSTRACT

Pineal tumors represent about 3 - 4% of all intracranial tumors and 4% of intracranial lesions in children. In previous publications it has been demonstrated with conclusive results that it can exist a familiar predisposition to achieve these tumors as is the case in siblings' tumors. The etiology is heterogeneous and multicausal.

Epidemiological facts are partly and are not enough to explain the origin of the tumors in siblings therefore more efforts must be done to determine why genetic mutations are produced, and also to know its etiology. One theory is that these tumors are determined previously in the expression of oncogenes which give birth to the tumors.

This article shows clinical cases in siblings with pineal tumors diagnosed with stereotactic surgery. These tumors infrequently found in this location and affecting siblings. We analyzed clinic, pathologic aspects and therapeutic options to follow.

Key words.- Tumor pineal, sibling predisposition, treatment.

INTRODUCCIÓN

Los tumores la región de la región pineal representan el 3 - 4% de los tumores intracraneales en general y 4% de lesiones intracraneales en niños.¹ El Instituto

Karolinska realizó un estudio epidemiológico en un grupo pediátrico que tenían tumores cerebrales el cual resaltó la predisposición en familiares de primer grado, lo cual se ha comprobado en otros estudios^{1,2}. Además, otros autores señalan que existen factores multicausales.

CORRESPONDENCIA:

Dr. César Chong Loor - Servicio Neurocirugía Hospital Solca. Neurocirujano Hospital Alcívar. - Guayaquil-Ecuador
Telf.: 2288088 ext. 154 - Torre Médica Alcívar - Chimborazo 3310 y Azuay 2 piso of. 2 - e-mail: drcesarchong@hotmail.com

Epidemiológicamente no pueden encontrarse todas las respuestas, por tanto, aún se requiere determinar las mutaciones genéticas y su etiología. Algunos autores mencionan que están determinadas previamente en la expresión de oncogenes que dan origen al desarrollo tumoral^{1, 3-7}

Debido a la poca frecuencia de esta patología y su relación con la predisposición familiar se decide reportar dos casos clínicos de hermanos que presentaron tumores en región pineal.

CASO CLÍNICO

En la tabla 1 se muestran los datos más relevantes de los pacientes en lo referente a edad, sexo, síntomas presentados, diagnóstico inicial, exámenes realizados y exploración neurológica.

Tabla 1: Sintomatología de los pacientes.

	CASO 1	CASO 2
Edad/Sexo	28 años/femenino.	27 años/masculino.
Sintomatología	Cefalea, náuseas y vómitos de 6 meses de evolución.	Cefalea holocraneal intensa continua de aproximadamente 3 meses con empeoramiento progresivo, acompañada de náuseas, vómitos, sensación vertiginosa. Antecedentes familiares de tumor de región pineal (hermana), sometida a biopsia estereotáxica hace 18 meses.
Diagnóstico inicial	Cefalea migrañaosa.	Cefalea.
Exploración neurológica	Dentro de la normalidad.	Dificultad para la deambulación con aumento de la base de sustentación.
Exámenes realizados.	Dentro de la normalidad.	Laboratorio: Gonadotropina coriónica humana, alfafetoproteína y antígeno carcinoembrionario negativos.

En el primer caso se realiza Tomografía Axial Computarizada (TAC) que muestra lesión en región pineal con captación de contraste en forma homogénea, no se observa dilatación ventricular (Fig. 1A). También se realizó una Resonancia Magnética Nuclear (RMN) craneal en cortes sagital y coronal en secuencia T1 se observó voluminosa lesión en región pineal hiperintensa de captación homogénea cuyo diámetro mayor medía aproximadamente 38 mm, el sistema ventricular no presentaba dilatación o desplazamiento (Fig. 1B).

En secuencia flair en cortes sagital y coronal se observa la lesión antes descrita hiperintensa con captación homogénea del medio de contraste y con mayor crecimiento de lesión tumoral hacia el lado izquierdo.

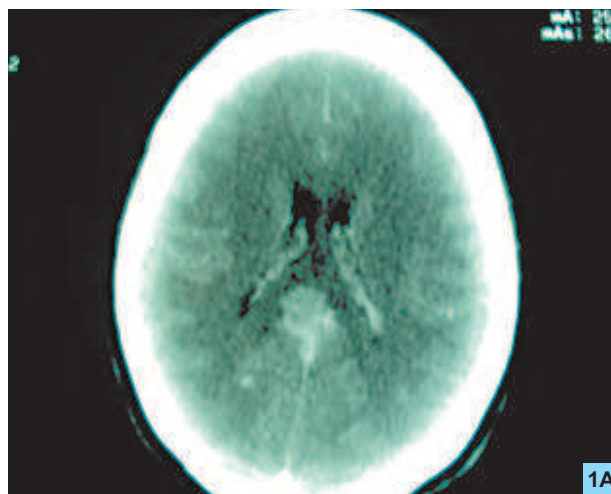


Fig. 1A) TAC craneal se observa lesión en región pineal que capta el contraste de forma homogénea, no se observa dilatación ventricular.

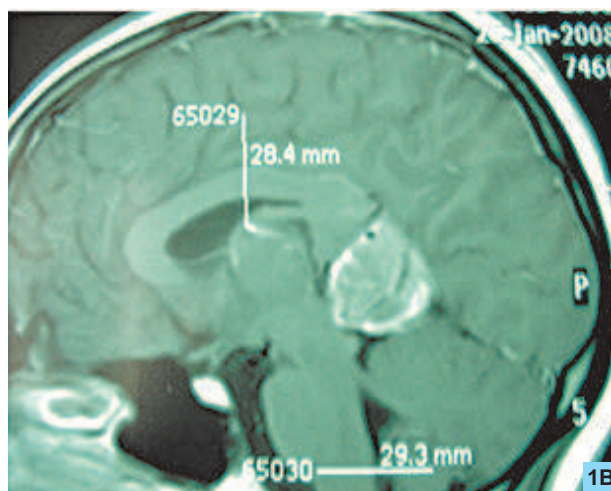
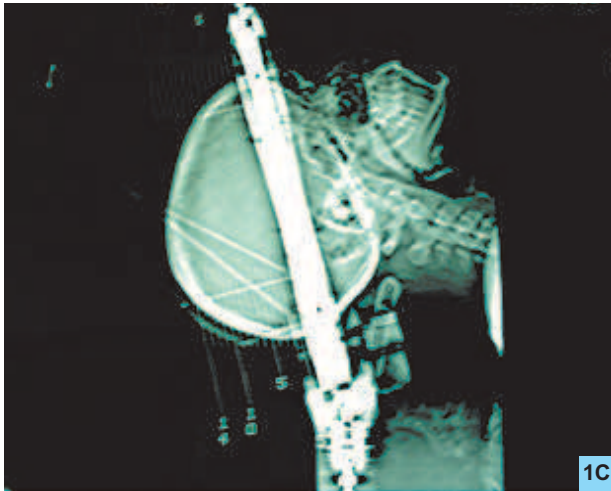


Fig. 1B) RMN craneal en cortes sagital en secuencia T1, se observa voluminosa lesión hiperintensa en región pineal, de captación homogénea cuyo diámetro mayor mide aproximadamente 35 mm, el sistema ventricular no presenta dilatación o desplazamiento.

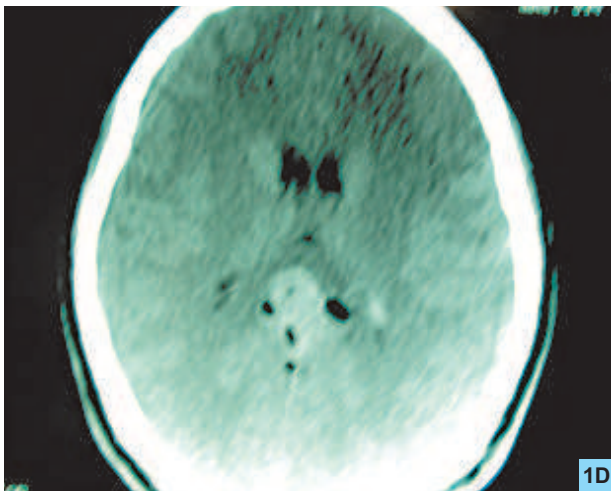
Se planifica biopsia estereotáxica (Fig. 1C), en la TAC craneal se obtuvieron las siguientes coordenadas x= 11.7, y= -11, y z= 35.2. Por tanto, en quirófano de Neurocirugía se coloca paciente bajo anestesia general en decúbito prono, previa minuciosa antisepsia, se realizó incisión parieto-occipital derecha y agujero de trépano utilizando Craneótomo (Midax Rex), apertura de dura, obteniéndose muestras en el centro de lesión para análisis anatomopatológico.

En la TAC control postoperatorio (Fig. 1D), se observa lesión con presencia de aire en la misma que indica que se ha cumplido el objetivo al conseguir una adecuada biopsia de la misma. No

se observa evidencia de hematoma, sangrado u otras complicaciones. El paciente fue dado de alta después de 24 horas con exploración neurológica normal y asintomático. El resultado anatomopatológico fue Pineocitoma.



1C) Se realiza planificación biopsia estereotáxica, en la TAC craneal obteniéndose las siguientes coordenadas x, y, z.



1D) TAC control post-operatorio, obsérvase lesión con presencia aire que indica que se ha cumplido el target y adecuada biopsia de la misma, no se observa evidencia de hematoma, sangrado u otras complicaciones inherente al procedimiento practicado.

En el segundo caso se practicó RMN craneal simple y contrastada que demostró en T1 (Fig. 2A) voluminosa lesión en región pineal de diferentes intensidades. Se observó dilatación del sistema ventricular con edema intersticial periventricular relacionada a hidrocefalia activa.

En secuencias T2 (Fig. 2B) se observa en corte coronal lesión isointensa que condiciona

dilatación ventricular ya descrita. Se interviene quirúrgicamente colocándose Derivación Ventrículo-peritoneal, con un postoperatorio sin complicaciones.

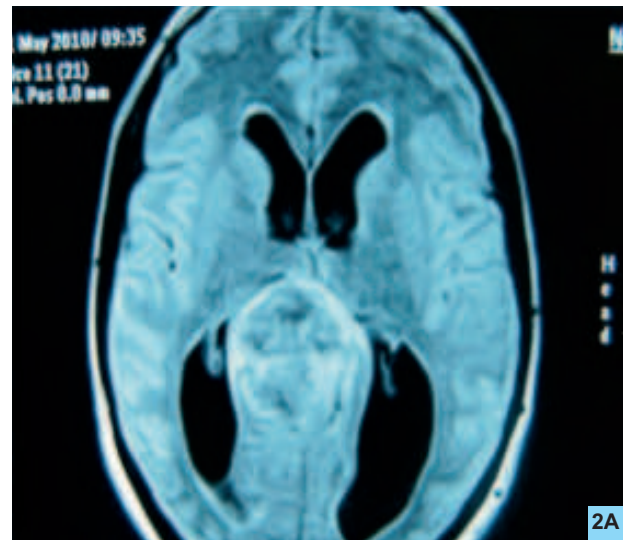


Fig. 2A) RMN craneal simple y contrastada que evidencia en T1 en corte sagital voluminosa lesión en región pineal de diferentes intensidades. Se observa significativa dilatación del sistema ventricular con edema intersticial periventricular relacionada a hidrocefalia activa.

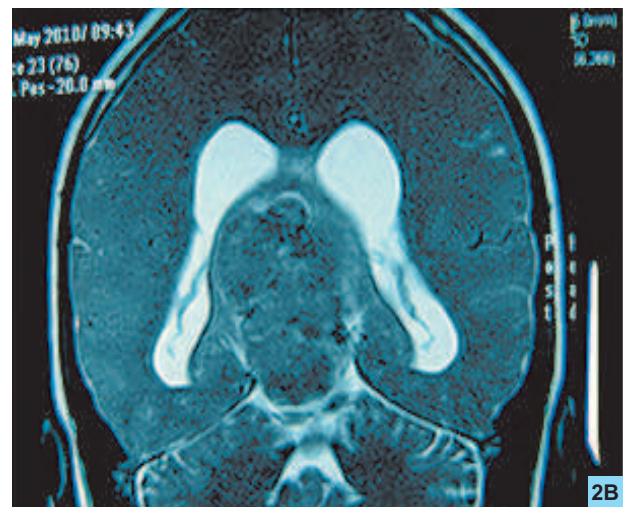


Fig. 2B) RMN craneal en secuencia T2, corte coronal obsérvase lesión isointensa que condiciona importante dilatación ventricular.

El paciente presentó remisión de síntomas relacionados a hipertensión endocraneal condicionado por hidrocefalia. En la TAC craneal postoperatoria (Fig. 2C) se observa que ha cedido la dilatación ventricular, observándose punta de catéter en asta anterior del sistema ventricular. Se observa además lesión hiperdensa en región pineal correspondiente a hallazgo ya descrito.

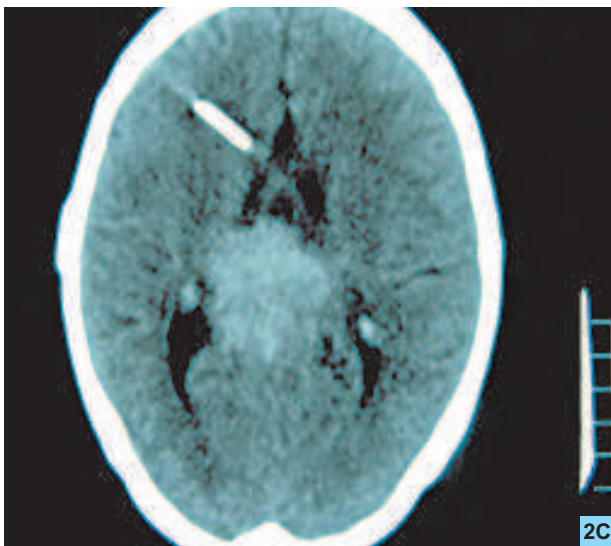


Fig. 2C) TAC craneal después colocación sistema derivativo ventriculo-peritoneal, obsérvese punta de catéter en asta anterior del sistema ventricular y ha cedido dilatación ventricular. Además se evidencia lesión hiperdensa en región pineal ya descrita.

Se realiza planificación de biopsia estereotáxica en tomógrafo obteniéndose coordenadas x= 13.9, y=-13, y z= 36. En quirófano de Neurocirugía siguiendo igual procedimiento anterior, se obtuvo sendas muestras de material para el análisis anatomopatológico.

En la TAC postoperatoria se observa presencia de cambios posbiopsia con imagen de aire en sitio de biopsia que evidencia la obtención de la muestra, no se aprecia ninguna complicación inherente al procedimiento practicado. El paciente fue dado de alta a su casa después de 24 horas con exploración neurológica normal y asintomático. El resultado anatomopatológico también fue Pineocitoma.

DISCUSIÓN

Los tumores de región pineal clásicamente se los ha clasificado tratando de fusionar el origen y su estirpe anatomopatológico (Ver Tabla 2). Por ello pueden ser, de acuerdo al delineamiento de Rubinstein⁴:

I. Neoplasias de células germinales, que agrupan: a) Germinomas, más frecuentes y presentes en masculinos, jóvenes, tienen intensidad homogénea similar a sustancia gris, b) Teratoma con múltiples áreas heterogéneas con material lipídico, c) Coriocarcinoma d) Tumor sinus endodermal e) Carcinoma embrionario.

Tabla 2: Clasificación de los Tumores de Región Pineal de acuerdo a su origen y estirpe anatomopatológico.

Sustrato en Región Pineal	Tumores que pueden surgir en la Región Pineal
Restos de Células Germinales	Coriocarcinomas, germinomas, tumores del seno, endodérmico (saco vitelino), teratomas
Tejido de Glándula Pineal	Pineocitomas y pineoblastomas.
Células Gliales	Astrocitomas (entre ellos pilocítico), oligodendrogliomas, quistes neurogliales
Células Aracnoideas	Meningiomas, quistes aracnoideos (no neoplásicos)
Revestimiento Ependimario	Ependimoma
Nervios Simpáticos	Quemodectomas
Ausencia de Barrera Hematoencefálica	Hace que sea propenso a recibir metástasis hemáticas

I. Neoplasias del parénquima pineal, que comprenden: Pineocitoma (pinealoma) y Pineoblastomas, estos tumores no tienen predilección por género y son más comunes en mayores de 20 años. Todos los tumores de región pineal no tienen patrón por imagen, requiriendo verificación histopatológica.

III. Otros Tumores de región pineal, estos son lesiones que se originan en estructuras cercanas y su estructura histológica pueden corresponder a estirpe glial, vascular, aracnoidea, y son poco frecuentes en relación a grupos previos. Entre ellos se incluyen meningiomas, que pueden originarse en el borde tentorial, malformaciones vasculares y gliomas.

Los pinealomas o pineocitomas se diferencian de la contraparte pineoblastomas porque son tumores histológicamente homogéneos, no hay necrosis, hemorragia y se trata de celularidad con componentes normales de pinealocitos. En el estudio por imágenes, ambas entidades captan de forma homogénea el medio de contraste.⁸ Además si bien los dos tipos de lesiones pueden tener calcificaciones, es poco frecuente encontrarlas en el pineoblastoma; cuando se presentan en ellos estas calcificaciones han sido desplazadas y están en la periferia del tumor. Este criterio es importante

para diferenciarlo de los tumores de células germinales (germinoma, teratoma, mixto, sinus endodérmico) en los cuales las calcificaciones usualmente están englobadas en el tumor y en localización central⁹⁻¹⁰.

La biopsia estereotáxica es un procedimiento que permite el diagnóstico de lesiones cerebrales de forma exacta en el punto objetivo planificado. Para ello se necesita de un adecuado equipo neuroquirúrgico que incluye el neuropatólogo especializado ya que al tratarse de especímenes pequeños, por la naturaleza del procedimiento y técnica aplicada, precisa de un minucioso estudio. Este resultado establecerá tratamientos complementarios a seguirse sean dirigidos al campo oncológico (Radioterapia, Quimioterapia) o no oncológico (infeccioso, degenerativo entre otros).

Adicionalmente, con la biopsia estereotáxica se disminuye el tiempo de hospitalización, como los casos presentados que sólo precisaron de 24-48 horas de hospitalización, sin requerir permanencia prolongada en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Lo que incide en los costos, los mismos que no deben ser abstraídos, considerando eficiencia y eficacia en los servicios de salud que se ofrecen¹¹.

El abordaje quirúrgico directo podría presentar mayor morbimortalidad, estancias prolongadas en salas de hospitalización de cirugía y UCI. Lo que pudiera obviarse en tumores de región pineal radiosensibles diagnosticados por biopsia estereotáxica.

Cuando el resultado anatomopatológico de la biopsia evidencia un Germinoma Pineal, al ser un tumor radiosensible, debe someterse a radioterapia para obtener remisión tumoral. En el caso de Tumores Pineales con citología diferenciada (Pineocitoma) con escasa radiosensibilidad puede ser necesario un abordaje quirúrgico directo como el establecido por Stein y en su clásica publicación está el abordaje supracerebeloso infratentorial.

La localización profunda de la lesión en una área triangular entre el tercer ventrículo, parte más profunda del lóbulo superior cerebeloso y lámina cuadrigémica, tiene una mortalidad inherente del 6%^{12,13}.

Regis J y colaboradores¹⁴ han recomendado que

el abordaje quirúrgico directo estaría indicado en solo 25 % de casos en tumores que son:

1. Radiorresistentes (tumores malignos de células germinales no germinomatosos).
2. Benignos (meningiomas, teratomas, entre otros)
3. Lesiones bien encapsuladas.
4. Aquellos sin metástasis, ya que no se benefician de forma importante con el tratamiento quirúrgico del tumor primario.

El estudio por imágenes puede aproximar el diagnóstico basándose en la densidad del tumor, presencia de calcificaciones, localización de las calcificaciones (si es central será de estirpe germinal y la periférica puede corresponder a pineocitoma), la captación del medio de contraste.¹⁴⁻¹⁶ En todos los casos es necesario el análisis anatomopatológico de la lesión para establecer tratamientos complementarios según el caso y pronóstico

Existen publicaciones previas que muestran un componente familiar de predisposición a padecer tumores cerebrales, tal es el caso de adenomas hipofisarios en hermanos gemelos. En este estudio se pudo establecer que en los tumores cerebrales el índice de riesgo estandarizado (IRE) fue significativamente importante y concluyente en los meningiomas, astrocitomas y hemangioblastoma. Malner y col.², han demostrado que los astrocitomas de bajo grado tienen un IRE determinante en relación al de alto grado.

La presentación de tumores de región pineal en hermanos es extremadamente rara, existen tres publicaciones al respecto en la literatura, y solo una publicación en tres hermanos con tumores germinales de la región pineal confirmado con anatomía patológica.¹⁷

CONCLUSIONES

Los tumores de región pineal son un grupo heterogéneo, cuyos representantes más importantes y frecuentes en adultos y niños son aquellos de estirpe germinal.

Éstos son más frecuentes en hombres jóvenes, con

cierta elevación de los marcadores tumorales que sirven para el diagnóstico y en la parte evolutiva para detectar recidivas.

En el diagnóstico por imágenes los resultados no son específicos, ocasionalmente las calcificaciones centrales son más frecuentes en estirpe maligna, mientras que las periféricas y de menor tamaño corresponden a calcificaciones propias de la glándula pineal desplazadas y se presentan en la contraparte benigna.

El diagnóstico se realiza mediante confirmación anatomopatológico mediante Biopsia estereotáxica o abordaje quirúrgico directo según el caso.

La presencia de tumores en región pineal en hermanos es extremadamente rara, los factores ambientales epidemiológicos tienen un rol escaso y los factores incidentales están relacionados en cambios genéticos y la manifestación clínica de los oncogenes.

Es necesario estudios con casuística ampliada para profundizar el rol de estos factores en los tumores de región pineal.

Bibliografía

1. Hemminki K, Li X, Vaittinen P, Dong C. Cancers in the first-degree relatives of children with brain tumours. *Br J Cancer*. 2000 Aug;83(3):407-11.
2. Malmer B, Iselius L, Holmberg E, Collins A., Henriksson R, Gronberg H. Genetic epidemiology of glioma. *Br J Cancer*. 84: 429–434, 2001
3. Andrade M, Barnholtz J S, Amos CI, Adatto P, Spencer C, Bondy ML. Segregation analysis of cancer in families of glioma patients. *Genet. Epidemiol.*, 20: 258–270, 2001.
4. Rubenstein I. Tumors of the central nervous system. In: Atlas oftumor pathology, 2d series. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1970;269-284
5. Horowitz M, Kondziolka D. Multiple familial cavernous malformations evaluated over three generations with MR. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995 Jun-Jul;16(6):1353-5.
6. G Smirniotopoulos, Elisabet BJ, Rushing LCDR, Hernando Mena. Pineal Region Masses: Differential diagnosis. *Radiographic* 1992 May; 12 (3): 579-583.
7. Jennings MT, Gelman R, Hochberg F. Intracranial-cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg*. 1985; 63:155-167.
8. Zee C, Segall H, Apuzzo M. MR imaging of pineal region neoplasms. *J Comput Assist Tomogr*. 1991; 15:56-63.
9. Chang T, Teng MMH, Guo W, Sheng W. CT of pineal tumors and intracranial germ-celltumors. *AJNR* 1989; 10: 1039-1044.
10. Ganti SR, Hilal SK, Stein BM, Silver AJ, MawadM, Sane P. CT ofpineal region tumors. *AJNR* 1986; 7:97-104.
11. Chong César. Neurocirugía Oncológica y Economía de la Salud. *Oncolog*. 2009 Ene - Dic; 19 (1-2): 61-68
12. Stein B. Surgical management of pineal tumor. *Clin Neurosurg* 1979;29:Chapt. 19.
13. Stein B. The intratentorial supracerebellar approach to pineallesions. *J Neurosurg* 1971;35: 197-202
14. Chang T, Teng MMH, Guo WY, Sheng WC. CT of Pineal Tumors and Intracranial Germ-Cell Tumors. *AJNR*. 1989 Sept-Oct; 10:1039-1044.
15. Rarnaiah Ganti S, Hilal K, Stein BM, John Silver M, Mawad Sane P. CT of pineal region tumor. *AJR* 146:451-458, March 1986.
16. Tsuen Chang, Michael Mu Huo Teng, Wan-Yuo Guo, Wu-Chung Sheng. CT of Pineal Tumors and Intracranial Germ-Cell Tumors. *AJNR* 10:1039-1044, September/October 1989; *AJR* 153:1269-1274, December 1989.
17. Kido G, Takeuchi T, Tsukiyama T, Nakamura S, Tsubokawa T, Henmi A. Tumor of the pineal region in three brothers. *No Shinkei Geka*. 1984 Jul;12(8):975-80.

NEUROFIBROMATOSIS Tipo 1 o ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN:

REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Dr. MSc. Roberto Bermeo Herrera ^(a), Dra. Blanki Molina Solano^(a), Dra. Narcisa Bermejo González^(a)

^(a)Área de Triage SOLCA Núcleo Machala

RESUMEN

La neurofibromatosis o enfermedad de Von Recklinghausen es un trastorno genético del sistema nervioso periférico. Produce crecimiento de tumores benignos a lo largo de piel (schwanomas) y huesos, de tipo deformantes; manchas “café con leche” y nódulos de Lisch. Es provocado por la falta de un gen “supresor” de crecimiento tumoral, en el cromosoma 22 que se hereda del padre. Esta patología constituye del 85 – 90% y afecta a 1 de cada 3.000 recién nacidos en los Estados Unidos. Las personas con esta enfermedad tienen la mutación en sus células y presentan sintomatología variada. Las manifestaciones bucofaciales son muy escasas, presentando una prevalencia de 1:16.000. A continuación se presenta un caso de neurofibromatosis con deformidad marcada en cara; que acudió para recibir tratamiento de especialidad. Se realizan exámenes y se programa biopsia. Se analizan los protocolos diagnósticos actuales que se deben considerar para su detección temprana y tratamientos.

Palabras clave.- Tumores benignos, neurofibromatosis, biopsia incisional.

ABSTRACT

Neurofibromatosis or Von Recklinghausen's disease is a genetic disorder of the peripheral nervous system. It produces the growth of benign tumors of the mutating type with spots color “coffee with milk” and Lisch nodules along skin (schwanomas) and bones. This is inherited from the father and is caused by the lack of a “suppressor” gene of tumor growth, on chromosome 22. This pathology is 85-90% and affects 1 in every 3,000 newborns in the United States. Persons with this disease have the mutation in their cells and have varied symptoms. Buco facial expressions are very slim, presenting a prevalence of 1: 16 000. The following is a case of neurofibromatosis with deformity in face; that went to receive specialty treatment. Tests are done and biopsy will be scheduled. Analyses are being performed on the current diagnostic protocols that should be taken for their early detection and treatment.

Key words.- benign tumours, neurofibromatosis, incisional biopsy.

INTRODUCCIÓN

La Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o enfermedad de Von Recklinghausen es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica dominante;

el 50% de los casos no tiene antecedentes familiares de la enfermedad, lo que representa que aparece como el resultado de una mutación espontánea. Estas personas tienen la mutación en sus células (nerviosas, cutáneas, óseas, etc.) por lo que presentan sintomatología variada.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Roberto Bermeo. Ms. Gs. - Departamento de Triage.
Tel. 072938050 - 094862591. - E-mail: roca312@hotmail.com - Hospital SOLCA - Machala.

Las manifestaciones bucofaciales son escasas, presentando una prevalencia de 1:16.000. Por tal motivo se decidió reportar el presente caso de paciente con neurofibromatosis de localización bucofacial, en el que se intentó la reconstrucción total de su asimetría facial.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina, 29 años de edad, raza mestiza, soltera acudió al Servicio de Cirugía, por presentar deformidad de hemicara izquierda por la presencia de gran tumoración con compromiso de mucosa oral, con marcada asimetría facial, provocada por una hipertrofia fibrosa que comprometía el maxilar superior y el cuerpo mandibular izquierdo (Fig. 1A).



Fig. 1A.- Paciente con neurofibromatosis muco facial.

Esta lesión la presentaba desde la infancia y había crecido progresivamente. Como antecedentes familiares, una tía presentaba NF1 confirmada clínicamente. En el examen físico encontramos estatura corta. A nivel cutáneo numerosas manchas "café con leche" dispersas y nódulos blandos de diversos tamaños (Schwanomas) en toda la piel del cuerpo (Fig. 1B).



Fig. 1B.- Tumoraciones a nivel de antebrazo derecho.

En la cara había deformidad a nivel de hemicara izquierda con depresión a nivel fronto - temporal y zigomático izquierdo. En mucosa bucal se observa tumoración que dificulta su cierre, así como efélides cutáneas.

De acuerdo con la determinación de los criterios diagnósticos de la NF1 (Tabla 1) esos hallazgos permitieron orientar la impresión clínica de las múltiples lesiones observadas hacia una neurofibromatosis.

Tabla 1: Criterios diagnósticos de la NF1 según el "National Institute of Health Consensus Development Conference on Neurofibromatosis" 1978.

- 1.- Seis o más manchas "café con leche" mayores de 5 mm de diámetro en personas antes de la pubertad y más de 15 mm si se miden después de la pubertad.
- 2.- Dos ó más neurofibromas de cualquier tipo.
- 3.- Pecas en las axilas (signo de Crowe).
- 4.- Gliomas del nervio óptico.
- 5.- Dos ó más nódulos de Lisch (hematomas benignos del iris).
- 6.- Una lesión ósea característica.
- 7.- Pariente de primer grado afectado de NF 1 (padre o hermano)

Fuente: National Institute of Health Consensus Development Conference on Neurofibromatosis. 1978 - Elaborado por: los autores.

Además, se realizaron exámenes complementarios como una tomografía axial computada (TAC) de macizo facial (Fig. 2 A y B) donde se pudo apreciar la hipertrofia fibrosa de tejido en maxilar superior y cuerpo mandibular izquierdo.

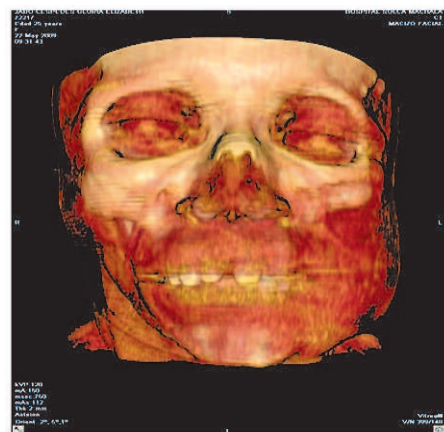


Fig. 2A.- TAC en corte coronal (reconstrucción 3D) que muestra el compromiso de mejilla izquierda.

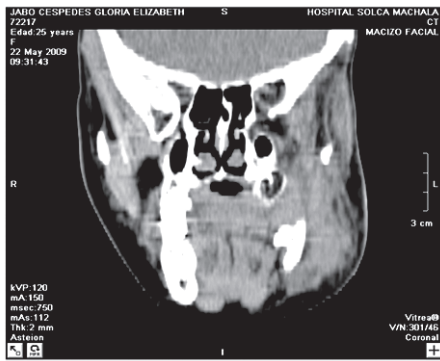


Fig. 2B.- TAC en corte axial donde se puede apreciar el compromiso de hueso mandibular lado izquierdo y entrada del tumor hacia la mucosa oral.

Para la confirmación histopatológica del caso se realizó biopsia excisional de nódulo en mejilla izquierda con reporte de patología de neuroma mucoso. Posteriormente se realiza resección de tumor más reconstrucción facial. La cirugía no fue favorable debido al compromiso nervioso a nivel de cara que impidió una completa resección, eliminando un 30% del tumor. En la actualidad la paciente se mantiene en controles frecuentes y aún persiste su deformidad, pero conserva sus gestos faciales.

DISCUSIÓN

La neurofibromatosis es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica dominante. Compromete el desarrollo de las células de la cresta neural y en el 50% de los casos no hay antecedentes familiares de la enfermedad, apareciendo como resultado de una mutación espontánea.¹ Se origina por una alteración en una de las copias de un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 22. Este gen produce una proteína conocida como neurofibromina que suprime la formación de tumores. En la neurofibromatosis tipo 1 esta proteína no se genera y esto origina el desarrollo de tumores.¹ Se conocen 8 formas de esta entidad nosológica, pero la más frecuente es la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o enfermedad de Von Recklinghausen, que constituye el 80 -85% de los casos.²

Se presenta con múltiples neurofibromas distribuidos en todo el cuerpo que pueden variar desde pequeñas pápulas o grandes nódulos blandos hasta grandes masas onduladas (elefantiasis) a nivel cutáneo. La variante plexiforme de los neurofibromas se considera patognomónica de la neurofibromatosis. Los tumores pueden estar ya presentes en el momento del nacimiento, pero con frecuencia comienzan a aparecer durante la pubertad y pueden continuar desarrollándose lentamente durante toda la vida, pudiéndose observar durante el embarazo

un crecimiento acelerado.² Las manchas “café con leche” en la piel son una característica importante de la NF1, estas manchas varían en su diámetro desde pocos milímetros a varios centímetros. Normalmente están presentes en el momento del nacimiento o se pueden desarrollar en los primeros años de vida. La presencia de 6 o más manchas “café con leche” de más de 1.5 cm de diámetro se considera patognomónico de la enfermedad.²

Los nódulos de Lisch, son manchas pigmentadas translúcidas que se localizan en el iris, se encuentran en casi todos los individuos afectados.³ Otras anomalías son tumores del sistema nervioso central, macrocefalia, retraso mental, convulsiones, estatura corta y escoliosis.³ Las manifestaciones bucofaciales son muy escasas, presentando una prevalencia de 1:16.000.⁴ La expresión de esta enfermedad es muy variable, ya que mientras unos pacientes tienen unos pocos neurofibromas otros tienen cientos de ellos.⁵ Además se presentan otros signos como macrocefalia, hipertelorismo, implantación baja de las orejas, retraso mental leve o dificultad escolar, que frecuentemente se asocian a la neurofibromatosis pero que no se consideran criterios diagnósticos,⁶ los cuales se encuentran descritos en la Tabla 1.

El diagnóstico se lo realiza mediante estudio genético, el cual puede ser:

1) Directo: Se estudia el gen responsable de la mutación. Se pueden estudiar tanto los casos familiares (familias con 2 ó más miembros afectados de NF1) como los casos esporádicos (familias con un solo afectado). Este estudio ofrece diagnóstico pre sintomático (niños de corta edad, genéticamente afectados, que aún no manifiesten la enfermedad), diagnóstico prenatal y confirmación diagnóstica. Aún así, este estudio tiene una sensibilidad del 70%.⁷

2) Indirecto: Se estudia la transmisión de los cromosomas de padres a hijos, es decir no busca la mutación, tan solo se determina qué cromosoma de los progenitores ha heredado el hijo (o los hijos). Hay que distinguir entre casos familiares en cuyo caso el estudio tiene una sensibilidad del 95% y esporádicos con una sensibilidad del 5%. Por ello, mediante este estudio únicamente en los casos familiares se podrá ofrecer diagnóstico pre sintomático, prenatal y confirmación diagnóstica.⁷

“El estudio genético NO predice la severidad con la que cursará la enfermedad, ni la aparición o no de las complicaciones”

El Ecuador se encuentra dentro de los 10 países con mayor número de malformaciones genéticas, pero

no existe una verdadera estadística de salud pública. En el hospital Baca Ortiz de la ciudad de Quito el 7% de los recién nacidos nacen con algún problema genético.

En la provincia de El Oro a pesar de existir un alto índice de malformaciones genéticas no existen estudios. La presentación de este caso servirá para exhortar al Ministerio de Salud Pública que continúe con las investigaciones sobre la prevalencia e incidencia de esta enfermedad.

No existe un tratamiento específico para la neurofibromatosis, pero la cirugía y la radioterapia pueden ayudar a controlar los síntomas. Las resonancias magnéticas pueden detectar tumores muy pequeños, lo que permite el tratamiento temprano. No obstante, la cirugía del octavo nervio craneal puede producir a veces una mayor pérdida de la audición, por lo cual los pacientes deben considerar los riesgos y beneficios de la cirugía en cada caso en particular.

En algunos casos la extirpación de parte de un tumor seguida de radioterapia o la radioterapia sola pueden ayudar a aliviar los síntomas. Los tumores que causan dolor o pérdida de alguna función se pueden extirpar. Los tumores que han crecido de manera rápida se deben extirpar inmediatamente ya que tienen una mayor probabilidad de malignizarse. Si no hay complicaciones, la expectativa de vida de estas personas es casi normal. Con una educación y expectativas de trabajo adecuadas pueden llevar una vida normal.⁸

CONCLUSIONES

- El manejo de los pacientes con Neurofibromatosis es difícil, así en este caso se intentó la reconstrucción total de su simetría facial pero debido al tamaño y compromiso de nervios importantes de la economía facial (nervio facial) se decidió la extirpación parcial de dicha tumoración, sin lograr el objetivo esperado. No se pudo dar tratamiento a una de las complicaciones que pueden producir las lesiones tales como deformidades, con el consiguiente problema psicológico.
- El diagnóstico clínico de sospecha de NF1 se realiza a través de la clasificación de Ricciardi.
- La prevalencia e incidencia mundial de NF1 es de 2-3%, igual de baja como la información

existente sobre esta enfermedad

- No existe a nivel local datos estadísticos de soporte sobre la incidencia y prevalencia de neurofibromatosis tipo 1.
- Los estudios en el campo de la genética, son muy limitados en la actualidad debido a su costo.

Bibliografía

1. Víctor F. Segmental neurofibromatosis. Dermatol [Seriada en línea] 2005;11(4):[3 páginas]. Disponible en: <http://dermatology.cdlib.org/114/NYU/NYUtexts/1116041.HTML>. Consultado Noviembre 10, 2010.
2. Drappier JC, Khosrotchrani K, Zeller J, Revuz J, Wolkenstein P. Medical management of neurofibromatosis 1: a cross-sectional study of 383 patients. J Am Acad Dermatol. 2003; 49: 440-4.
3. García A. Tumores benignos de la cavidad oral. En: Bascones A, editor. Tratado de Odontología. Madrid: Editorial Smithkline-Beecham; 1999; p. 3962.
4. Ramos-Garibay A, Neri M. Neurofibromatosis segmentaria. Presentación de un caso con localización poco habitual. Rev Cent Dermatol. Pascua. 2000; 9:157-9.
5. Sigillo R, Rivera H, Nikitakis NG, Sauk JJ. Neurofibromatosis type 1: a clinicopathological study of the orofacial manifestations in 6 pediatric patients. Pediatr Dent. 2002; 24: 575-80.
6. Ferner RE, Huson SM, Thomas N. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. J Med Genet. 2007; 44(2):81-85.
7. Friedrich RE, Giese M, Schmelzle R, Mautner VF, Scheuer HA. Jaw malformations plus displacement and numerical aberrations of teeth in neurofibromatosis type 1: a descriptive analysis of 48 patients based on panoramic radiographs and oral findings. Craniomaxillofac Surg. 2003; 31: 1-9.
8. Asociación Civil de Neurofibromatosis. Que es la Neurofibromatosis. Journal of Medical Genetics, volumen 44, febrero de 2007, págs. 81-88.

CASO CLÍNICO

METÁSTASIS ÓSEAS COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE UN CARCINOMA GÁSTRICO

HOSPITAL UNIVERSITARIO "MANUEL ASCUNCE DOMÉNECH"
CAMAGÜEY - CUBA

Dr. Rafael Pila Pérez^(a), Dr. Rafael Pila Peláez^(b), Dr. Pedro Rosales Torres^(c), Dr. Víctor A. Holguín Prieto^(d), Dr. Juan Fernando Agudelo^(e)

(a)Especialista de II grado en Medicina Interna. Profesor Titular y Consultante.

(b)Especialista de II grado en Medicina Interna. Profesor Asistente.

(c)Especialista de I grado en Anatomía Patológica. Profesor Instructor.

(d)Especialista de I grado en Medicina Interna.

(e)Especialista de I grado en Radiología.

RESUMEN

Las neoplasias gástricas son predominantemente malignas; el 90 a 95% son adenocarcinomas. Los factores ambientales influyen en la patogenia de la carcinogénesis. Aunque la incidencia del adenocarcinoma gástrico distal ha disminuido, la del proximal se ha incrementado. Se presenta un caso de adenocarcinoma gástrico moderadamente diferenciado que debutó con metástasis múltiples a la columna vertebral, manifestándose con dolor a ese nivel y síndrome general. Una tumoración gástrica proximal fue evidenciada en los estudios de imagen y confirmada con el estudio histológico. Dado el estado avanzado de la enfermedad (T₃N₁M₁, estadio IV) se dio tratamiento con radioterapia 40 Gy y quimioterapia con el sistema FCF. El contar con una buena correlación endoscópica, histológica e imagenológica da la oportunidad de un acertado diagnóstico para el inicio del tratamiento más adecuado para este tipo de patología. Además, se concluye que las afecciones óseas son manifestaciones raras de un adenocarcinoma gástrico moderadamente diferenciado.

Palabras clave.- Adenocarcinoma gástrico, metástasis óseas, tomografía axial computarizada.

ABSTRACT

Gastric neoplasms are predominantly malignant, and 90 to 95% of these tumors are adenocarcinomas. The environmental factors influence the pathogenesis of carcinogenesis. Although the incidence of gastric adenocarcinoma localized to the distal stomach has declined, the incidence of proximal has been steadily increasing. A case of 40-year-old male patient with bone pain since several months with the diagnosis of gastric adenocarcinoma presenting with multiple metastases to spinal cord is presented. CT scan and magnetic resonance imaging demonstrated the vertebral metastases. The endoscopy and CT scan showed a tumor in the proximal region of the stomach. The results of histological examination identified a moderately differentiated adenocarcinoma gastric. Because of advanced phase (T₃N₁M₁, staging IV), the patient received treatment with 40 Gy radiotherapy and chemotherapy. In this case there was appropriate correlation among endoscopic, radiologic and histological studies. We concluded that it is very rare for the primary presentation of a gastric malignancy to be with bone metastases.

Key words.- Gastric adenocarcinoma, bone metastases, tomography.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Rafael Pila Pérez - General Gómez # 452 - Camagüey. Cuba
CP. 70100 - e-mail: vadolfo@finlay.cmw.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) constituye la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo, en Estados Unidos (EUA) es la séptima causa de muerte por neoplasias; existiendo una tremenda variación geográfica, encontrándose la mayor incidencia en Chile, Japón y otros países asiáticos.¹

El CG resulta ser una enfermedad de difícil curación en los países occidentales ya que cuando el enfermo concurre al médico lo hace en un estadio avanzado.² El CG de la mitad distal del estómago ha disminuido en los EUA desde la década de 1930. Sin embargo, en las dos últimas décadas, la incidencia de cáncer del cardias y de la unión gastroesofágica ha aumentado rápidamente.² La incidencia de este cáncer en pacientes menores de 40 años ha incrementado dramáticamente.^{1,2}

El CG localizado distalmente se cura en más del 50% de los pacientes; sin embargo actualmente la enfermedad en etapa inicial sólo representa del 10-20% de todos los pacientes diagnosticados en EUA, los demás padecen enfermedad metastásica.³ Las lesiones metastásicas que afectan a la columna vertebral sólo representan alrededor del 5 - 10% de los pacientes con cáncer,⁴ hecho que nos motiva a la realización de este trabajo, donde se expone y discute un paciente con metástasis óseas vertebrales como forma de presentación de un CG.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, blanco, de 40 años, sin antecedentes personales de interés, sin contacto o ingestión de sustancias tóxicas, que refiere que desde hace varios meses. Después de un esfuerzo físico, comenzó a padecer de dolores en la columna vertebral que fueron aumentando progresivamente en intensidad, este se irradiaba por toda la columna hasta el sacro, con características neuríticas en miembro inferior izquierdo y parestesias en miembro superior ipsilateral. Desde hace dos meses comienza a presentar astenia, anorexia y pérdida de 20 kg, con acentuación de los dolores referidos por lo que se decide su hospitalización.

Examen físico: Afección del estado general. En el sistema hemolinfopoiético se encontró una adenopatía en la fosa supraclavicular izquierda de 2 cm, profunda, dura, inmóvil, única y no dolorosa. En el examen neurológico se encontró disminución de los reflejos osteotendinosos, dolor y limitación de los movimientos en toda la columna vertebral sobre todo a la inclinación, comprometiendo incluso la

región cervical con limitación a la extensión, flexión anterior y lateral del cuello; presentaba también dificultad en los movimientos de los miembros inferiores, con debilidad y parestesias.

Estudio analítico: Hemoglobina (Hb) 10 g/dL, hematócrito 30%, leucocitos $8.5 \times 10^9/L$ con fórmula diferencial normal. Velocidad de sedimentación globular 105 mm/1^a h; VCM 78 fL; HCM 22 pg; conteo de reticulocitos y plaquetas normales. Proteínas totales 70 g/L (albúmina 38 g/L, alfa-1 globulinas 3 g/L, alfa-2 globulinas 7 g/L, beta globulinas 7 g/L, gammaglobulinas 15 g/L). Prueba de Mantoux 2 mm. Proteína de Bence-Jones, prueba de látex para factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares, crioglobulinas, inmunocomplejos circulantes todos negativos. Antígeno carcinoembrionario, alfafetoproteínas, antígeno prostático específico negativos.

Se realiza biopsia de ganglio supraclavicular: Metástasis ganglionar por tumor epitelial maligno de alto grado, tipo adenocarcinoma moderadamente diferenciado. Esofagogastroduodenoscopia: A nivel de la unión esofagogástrica, en el cardias gástrico, se observa proceso tumoral prominente, de 2 x 3 cm, que oblitera la luz, de aspecto ulcerado e infiltrante, de fondo necrótico y sucio, con hemorragias. El estudio histopatológico fue compatible con un adenocarcinoma primario moderadamente diferenciado e infiltrante del estómago con extensas áreas de hemorragia (Fig. 1).

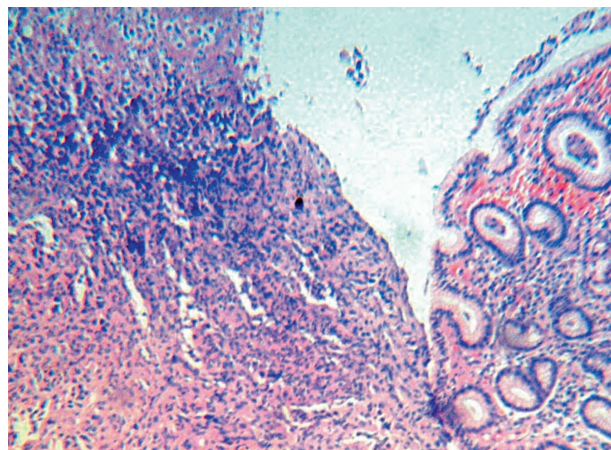


Fig. 1.- Microfotografía de un corte histológico obtenido por endoscopia. Obsérvese la infiltración celular maligna de un carcinoma primario gástrico con ulceración superficial (H/E 10x).

Tomografía axial computarizada (TAC) multicorte de estómago: En la unión esofagogástrica se observa tumoración de 2.1 x 2.5 cm, hiperintensa, que oblitera la luz en este nivel, además existen pequeñas adenopatías periaórticas (Fig. 2).

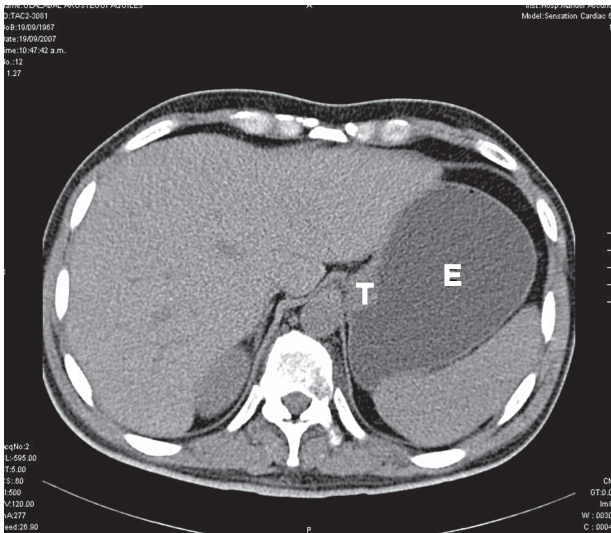


Fig. 2.- TAC simple de abdomen, corte transversal. Se aprecia un engrosamiento de la pared del estómago que corresponde a un proceso tumoral (T) a nivel del cardias gástrico que crece hacia la luz del estómago (E).

La TAC de columna (reconstrucción tridimensional) informa destrucción de la cortical de todos los cuerpos vertebrales de la columna y de múltiples pedículos, fundamentalmente a nivel de D5, por múltiples metástasis, apreciándose colapso de D12, con lesiones líticas diseminadas (Fig. 3).

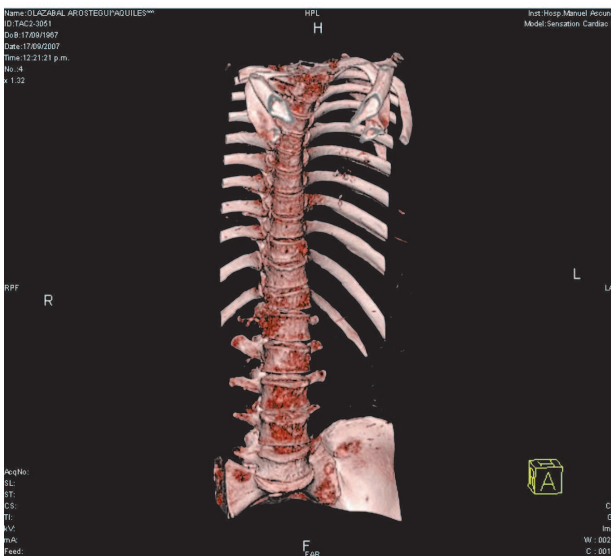


Fig. 3.- TAC de columna (reconstrucción tridimensional). Se observan varias vértebras con destrucción de la cortical por múltiples metástasis, apreciándose colapso de D12, con lesiones líticas diseminadas.

Considerando el estado general del paciente y su estadio TNM, es sometido a tratamiento con radioterapia 40 Gy y quimioterapia con Cisplatino, Epirubicina y 5-Fluoruracilo. Después de siete meses de evolución el paciente se mantiene

estable, con menos dolor y discreta mejoría de su estado general.

DISCUSIÓN

Los pacientes con CG al momento del diagnóstico presentan una edad media de 65 años, en jóvenes representa una variedad más agresiva, siendo más frecuente en hombres que en mujeres,¹ como se constató en este enfermo.

Esta enfermedad es insidiosa, generalmente asintomática hasta una fase tardía; los síntomas más frecuentes son en esencia inespecíficos,^{1,2,5} por lo que la detección precoz del cáncer gástrico es difícil. La disfagia es un síntoma tardío² que nuestro enfermo no presentaba. El tiempo de evolución de los síntomas no tiene valor pronóstico, ni relación con la intervención quirúrgica.

La neoplasia con una elevada frecuencia produce metástasis tanto regionales como a distancia; en el 30% de los casos se producen por vía hematogena, afectando principalmente al hígado, pulmón y cerebro.² Sin embargo las metástasis óseas apenas representan el 10%; González San Martín et al⁵ encuentran que sólo el 5.3% de sus casos presentaron metástasis óseas; Vilches Carretero et al⁶ el 12%; Hussain y Chui⁷ el 13.4% y Moriwaki⁸ en el 22.5%.

Las metástasis no adoptan un patrón único (con aspecto lítico, blástico, intertrabecular o mixto), mientras que por su extensión pueden considerarse como poliostóticas o monostóticas, siendo los huesos más afectados las vértebras, las costillas y el cráneo, entre otros.^{7,8} La afección poliostótica es la más frecuente, siendo muy raro que éste sea el primer síntoma del CG⁶ como fue previamente descrito.

Las metástasis suelen estar presentes ya que la vía de propagación es la hematogena y antes de alcanzar el hueso debe pasar por otros órganos, fundamentalmente el pulmón y el hígado; en nuestro enfermo no se presentaron este tipo de metástasis, y sí al ganglio supraclavicular (Virchow), cuya semiogénesis es poco conocida.²

Dutka et al⁹ y Chen et al¹⁰ en 47 y 60 casos con neoplasias con afecciones óseas sólo reportan un caso de CG respectivamente; las neoplasias primarias con mayor frecuencia de metástasis óseas son: Mama, próstata, pulmón, linfoma, mieloma múltiple y tubo digestivo.³

El estudio necrópico confirma las metástasis esqueléticas más frecuentemente en la columna

torácica (70%), columna lumbar (20%), seguidos del esternón, costillas, columna cervical (10%) y a niveles múltiples de la columna en el 30%,^{4,7,8} como se presentó en este paciente.

La afección de la columna vertebral usualmente se produce por la diseminación hematogena de las células malignas a los cuerpos vertebrales con la subsiguiente expansión al espacio epidural, dentro del mismo la propagación puede ocurrir por intermedio de la extensión a través del foramen intervertebral o por vía hematogena a través del plexo venoso de Batson.⁴ El CG y los tumores pélvicos tienden a afectar la región lumbosacra.^{1,2,4}

Se señalan como complicaciones de estas metástasis óseas: Supresión de la médula ósea, anemia leucoeritroblástica, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, hematoma del canal espinal y compresión medular espinal.¹¹ La anemia también puede ser causada por hemorragia, disfunción hepática o malnutrición.¹ Nuestro paciente presentaba anemia y signos de compresión medular.

Debido al estado general del paciente y su estadio T₃N₁M₁ se dio tratamiento con radioterapia 40 Gy y quimioterapia con Cisplatino, Epirubicina y 5-Fluoruracilo.¹² Después de siete meses el enfermo se encuentra mejor con regresión de la anemia, los dolores óseos y los síntomas generales.

CONCLUSIONES

El estudio de este paciente llamó en gran manera la atención sobre varios aspectos del cáncer gástrico: (1) Se trataba de un hombre de 40 años, (2) Fue notable la ausencia de manifestaciones digestivas, (3) Nunca existió evidencia de metástasis hepáticas o pulmonares y (4) Fueron los dolores óseos diseminados y los síntomas generales los que motivaron la consulta y su estudio clínico. De esta forma se destaca que el cáncer gástrico, aunque mucho menos común que otros tumores, es una causa de metástasis óseas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perry M, Talavera F, Movsas B, McKenna R, Macdonald JS, editors. Sarcoidosis Gastric Cancer [monografía en Internet]. New York: www.emedicine.com; 2007 [Última actualización: 16 de junio de 2004]. Disponible en: <http://www.emedicine.com/med/topic845.htm>
2. Crawford JM. El tracto gastrointestinal. En:

Schoen FJ, Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, editores. Robbins. Patología Estructural y Funcional. 5ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 1996; p. 837-918.

3. Boeing H. Epidemiological research in stomach cancer: Progress over the last ten years. *Journ of Cancer Res and Clin Onc.* 1991;117:133-143.
4. Hooker E, Talavera F, Arnold JL, Halamka J, Adler J, editors. Neoplasms, Spinal Cord [monografía en Internet]. New York: www.emedicine.com; 2007 [Última actualización: 18 de enero de 2007]. Disponible en: <http://www.emedicine.com/emerg/topic337.htm>
5. González San Martín F, Pulido Bordallo C, Esteban Bernaldez J, García Albarrán J, Díaz-Rubio García E, Díaz-Rubio García M, et al. Formas de comienzo del cáncer gástrico: revisión de 95 casos. *Rev Esp Enf Ap Digest.* 1980;58:131-6.
6. Vilches Carretero J, Serrano Rodríguez S, Estrada Saiz V, Gilsanz V. Metástasis ósea de un carcinoma gástrico. A propósito de 7 casos. *Rev Clin Esp.* 1981;162:215-9.
7. Hussain S, Chui S. Gastric carcinoma presenting with extensive bone metastases and marrow infiltration causing extradural spinal haemorrhage. *Br J Radiol.* 2006;79(939):261-3.
8. Moriwaki S. Histopathology of metastatic bone tumors. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1987;14(5 Pt 2):1680-7.
9. Dutka J, Sosin P, Urban M. Efficacy of operative treatment for pathological fractures in bone metastases in relation to length and comfort of survival. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol.* 2000;65(6):643-9.
10. Chen LH, Chen WJ, Niu CC, Shih CH. Anterior reconstructive spinal surgery with Zielke instrumentation for metastatic malignancies of the spine. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2000;120(1-2):27-31.
11. Abdel Samie A, Sandritter B, Theilmann L. Severe microangiopathic hemolytic anemia as first manifestation of a CUP syndrome. Rapid hematologic remission under polychemotherapy. *Med Klin.* 2004;99(3):148-53.
12. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *Journ of Clin Onc.* 1997;15(1): 261-267.

CASO CLÍNICO

TUMOR MIOFIBROBLÁSTICO DEFORMANTE EN BOCA

Dr. Napoleón Benítez^(a), Dr. Manuel Naranjo^(a), Lcda. Rocío Romero^(b), Dr. Leopoldo García T.^(c), Md. Diego Vivar^(d)

^(a) Médico Tratante de Cabeza y Cuello y Médico Patólogo Hospital Solca-Quito

^(b) Laboratorista de Inmunohistoquímica Solca - Quito

^(c) Médico Postgradista de Cirugía General UCE.

^(d) Médico Residente de Cirugía Oncológica Solca- Quito

RESUMEN

Los tumores benignos de boca o lengua generalmente se presentan únicos y crecen muy lentamente durante un periodo de 2 a 6 años. Pueden aparecer en los labios, encías, paladar o piso de la boca o lengua. Como los tumores miofibroblásticos inflamatorios son lesiones raras, más frecuentes en la edad pediátrica, forman parte de los llamados pseudotumores inflamatorios. Sin importar los hallazgos histopatológicos, el sitio primario de la lesión y sus implicaciones pronósticas aparentes, la mayoría de los pacientes afectados tienen evolución clínica favorable. Por lo tanto se decide presentar el caso de un paciente de 22 años que acudió por presentar grandes tumoraciones en boca de algunos años de evolución, que causaban deformidad bucal alterando su forma de vida.

Palabras Clave.- Tumor miofibroblástico, pseudotumor, células gigantes.

ABSTRACT

Benign tumors of the mouth or throat are usually present themselves and grow very slowly over a period of 2-6 years. They can appear on the lips, gums, palate or floor of the mouth, or tongue. Among them the inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) are rare lesions, most frequently in children, as part of the so-called inflammatory pseudotumors. Regardless of the histopathological findings, the primary site of the lesion and its prognostic implications apparent, most affected patients have favorable clinical outcome. In this occasion in the case of a patient of 22 years who attended our service by submitting large tumors in the mouth a few years of evolution, oral deformity that caused by altering their lifestyle.

Kew words.- Myofibroblastic tumor, pseudotumor, giant cells.

INTRODUCCIÓN

La fisiopatogenia de los tumores miofibroblástico es hasta ahora desconocida, sin embargo se ha propuesto como una respuesta exagerada a una lesión tisular.¹⁻³ El espectro de variante histológica de los tumores miofibroblásticos tiene como célula común al miofibroblasto. Desde que fue descrito

por Symmers en 1921, ha recibido diferentes denominaciones siendo el Tumor Miofibroblástico Inflamatorio (TMI) la más aceptada actualmente.⁴⁻⁵ Afectan preferentemente a niños y jóvenes adultos, en diferentes regiones anatómicas, a nivel de la boca es raro y más aun que alcancen grandes tamaños por lo que presentamos el siguiente caso de nuestra experiencia.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Diego Vivar Bimos, Servicio de Cabeza y Cuello, Solca Quito
Telf: 087109097 - e-Mail: diegovivar20@hotmail.com

CASO CLÍNICO

Masculino de 22 años con masas tumorales en encías superiores e inferiores de crecimiento progresivo, que causan alteración en su forma de vida. Al examen físico las piezas dentales en mala posición, sin fijación adecuada, desplazadas por masas tumorales que deforma dentadura en casi su totalidad provocando limitación en la apertura bucal. (Fig. 1A)



Fig. 1A.- Se evidencia deformidad oral por la presencia de tumores miofibroblásticos en encía superior e inferior.

Se realiza una tomografía axial computarizada (TAC) de macizo facial sin medio de contraste (Fig. 1B), que informaba masas tumorales a nivel de regiones gingivales y paladar blando con extensión a orofaringe, bilaterales, de predominio izquierdo.



Fig. 1B.- TAC sin medio de contraste: Masas tumorales a nivel de regiones gingivales y paladar blando con extensión a orofaringe, bilaterales, de predominio izquierdo, se evidencia las piezas dentales sin fijación ósea.

Se realiza biopsia insisional donde reporta Tumor Miofibroblástico Inflamatorio. Luego se realiza exéresis de lesiones de la primera encía inferior y la superior en dos tiempos con un intervalo de 6 meses debido a la gran magnitud de éstas. (Fig. 2A, 2B)



Fig. 2A.- 6 meses después del primer tiempo quirúrgico, se evidencia la resección en encía inferior.



Fig. 2B.- Parte del tumor extraído en la segunda cirugía, de la encía superior.

El estudio patológico reportó que microscópicamente el patrón es tipo de tejido de granulación, con esporádicas células redondeadas y fusiformes en disposición laxa y edematosa, numerosos vasos sanguíneos e infiltrado de células plasmáticas, linfocitos y eosinófilos. Además de ausencia de pleomorfismo celular y actividad mitótica. (Fig. 3A)

La inmunohistoquímica se realiza en cortes fijados en formol embebidos en parafina. Todas las placas se contrastan con hematoxilina. Se usan controles positivos y negativos apropiados para cada caso.

La evolución del paciente fue muy satisfactoria acudió a controles sin presentar ninguna novedad. (Fig. 3B)

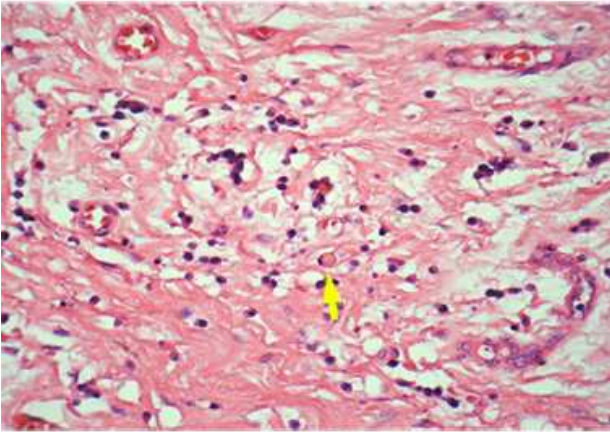


Fig. 3A.- Tejido de granulación, esporádicos miofibroblastos acompañados de células plasmáticas y linfocitos.



Fig. 3B.- Posquirúrgico, se evidencia la exéresis total de lesiones tumorales en encía superior e inferior.

DISCUSIÓN

Por lo general, los TMI orales se han descrito como nódulos solitarios o masas bien circunscritas con frecuencia pedunculados y de consistencia de goma, como actualmente se han reportado⁶. Algunos autores lo consideran como amplias lesiones benignas.⁷ Se informó por primera vez en el pulmón, sin embargo los TMI extrapulmonares se han descrito, principalmente en el tracto digestivo, las glándulas salivales mayores, boca y los tejidos blandos del cuello.⁷ La región más reportada de ubicación es en la submandibular, conducto parotídeo, área retromolar, mucosa alveolar, región molar, lengua, maxilar y el paladar duro.⁸⁻¹⁰

El diagnóstico diferencial histológico de

las TMI orales se debe realizar con fascitis proliferativa, fascitis nodular, fibromatosis infantil, miofibromatosis, Enfermedad de Rosai-Dorfman, Histiocitoma Fibroso, Tumor Fibroso Solitario, Tumor de Células Dendríticas Foliculares, Sarcoma Miofibroblástico de bajo Grado, Fibrosarcoma, Leiomioma, Rabdomyosarcoma, y de Células Fusiformes además de una etiología reactiva, por el rápido crecimiento y el comportamiento indolente.¹¹

De otro modo, en otros sitios, esta condición puede comportarse de una manera más agresiva, o incluso en forma maligna, constituyendo un verdadero proceso neoplásico debido a la posibilidad de recidiva local, con desarrollo de tumores multifocales, con crecimiento infiltrante local, e incluso metástasis a distancia.^{12,13}

Además el patrón histológico de los TMI es caracterizado por colágeno prominente, con células plasmáticas y eosinófilos dispersos, atipia citológica y aumento de la actividad mitótica. Estas características poco frecuentes, pueden estar asociadas con malignización.^{11,14}

Actualmente la determinación Inmunofenotípica, es útil para el establecimiento del diagnóstico de los TMI especialmente por la identificación de miofibroblastos.¹⁵

Se ha considerado también que la Inmunohistoquímica citoplasmática positiva para Cinasa del linfoma anaplásico (ALK) está vinculada a neoplasias de transformación. Es así que, al menos una proporción de TMI puede presentar alteraciones genéticas ALK considerándose ya una neoplasia verdadera.¹⁶ Sin embargo, la expresión ALK se ha detectado en aproximadamente el 50% de TMI, y por consiguiente, no demuestra ser un marcador específico de esta lesión, como lo demuestran la mayoría de los casos orales reportados en la literatura con sólo unos pocos informes orales de los TMI ALK-positivo. La fuerte expresión de ALK -1 limitada al componente miofibroblástico identifica sin duda una oncoproteína relacionada con tumores miofibroblásticos.^{17,18}

El tratamiento es la resección quirúrgica lográndose dar un factor curativo al paciente y un pronóstico favorable.¹²

CONCLUSIONES

1. Los miofibroblastos no neoplásicos no expresan proteínas nativas ALK o lo hacen de forma muy débil.
2. El TMI oral es una lesión muy rara, que junto con sus aspectos clínicos inespecíficos puede plantear dificultades para diagnóstico y manejo. Su tasa de crecimiento rápido puede simular un trastorno maligno, por lo que se debe realizar una evaluación histopatológica adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coffin, CM Inflammatory myofibroblastic tumor inflammatory fibrosarcoma and related lesions an historical review with differential diagnostic considerations. *Semin Diagn Pathol.* 1998; 15: 102-10.
2. Dehner LP, Coffin CM. Idiopathic fibrosclerotic disorders and other inflammatory pseudotumors. *Semin Diagn Pathol.* 1998;15:161-73.
3. Meis-Kindblom JM, Kjellstrom C, Kindblom LG. Inflammatory pseudotumor update, reappraisal, and perspective on its place in the spectrum of inflammatory myofibroblastic tumors. *Semin Diagn Pathol.* 1998; 15: 133-143.
4. Makhlouf HR Sobin L. Inflammatory myofibroblastic tumors (inflammatory pseudotumors) of the gastrointestinal tract how closely are they related to inflammatory fibroid polyps? *H Pathol.* 2002; 33:307-315.
5. Avinash K, Vinod Ch, Faram D. Inflammatory pseudotumor of ascending colon presenting as PUO. *I J of Surg,* 2004; 66:234-236.
6. Cable BB, Leonard D, Fielding CG, Hommer DH. Pathology forum: quiz case 1. Diagnosis: inflammatory myofibroblastic tumor (IMT). *Oto Head Neck Surg.* 2000;12: 900-905.
7. Coffin CM, Humphrey PA, Dehner LP. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor: a clinical and pathological survey. *Semin Diagn Pathol.* 1998;15:85-101.
8. Barrios GM, Dean A, Alamillos FJ, Ruiz JJ, Zafra FM, García JA. Inflammatory myofibroblastic S D *Pathol.* 2007; 63:224-226.
9. Earl PD, Lowry JC, Sloan P. Intraoral inflammatory pseudotumor. *Oral S Oral Med Oral Pathol.* 1993;76:279-83.
10. Ide F, Shimoyama T, Horie N. Inflammatory pseudotumor in the mandibular retromolar region. *J Oral Pathol Med.* 1998;27:508-10
11. Pankaj C, Uma C. How to manage oral inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor)?. *Oral Dis.* 2001;7:315-6.
12. Frigui M, Khabir A, Jallouli M, Mnif Z, Hdiji S, Elloumi M, et.al. Recurrent inflammatory myofibroblastic tumor with renal, retroperitoneal and lymph node involvement. *Rev Med Interne.* 2009;30:372-376
13. Poh CF, Priddy RW, Dahlman DM. Intramandibular inflammatory myofibroblastic tumor a true neoplasm or reactive lesion?. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100:460-466.
14. Skalli O, Schürch W, Seemayer T, Lagacé R, Montandon D, Pittet B, et al. Myofibroblasts from diverse pathologic settings are heterogeneous in their content of actin isoforms and intermediate filament proteins. *Lab Invest.* 1989;60:275-85.
15. Chan JK, Cheuk W, Shimizu M. Anaplastic lymphoma kinase expression in inflammatory pseudotumors. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:761-8.
16. Nielsen JD, Moeslund M, Wandall HH, Dabelsteen S. Influences of tumor stroma on the malignant phenotype. *J Oral Pathol Med.* 2008;37:412-6
17. Yamamoto H, Inflammatory Myofibroblastic Tumor Versus Ig G4 -related Sclerosing disease and Inflammatory Pseudotumor. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1330 – 1340.
18. Coffin C, Inflammatory Myofibroblastic Tumor. *Am J Surg Pathol* 2007 ; 30: 509 -520

ARTÍCULO ESPECIAL

El virus del papiloma humano y el cáncer de cuello uterino

Juan Carlos Ruiz-Cabezas M.D. M.Sc.^(a), Blgo. Ramiro Burgos Galárraga^(b), Lcdo. Franklin Almeida Carpio^(b), Dra. Q.F. Bertha Quezada^(c)

^(a)Médico Jefe del Laboratorio Clínico y de Diagnóstico Molecular de SOLCA Matriz Guayaquil

^(b)Laboratorio Clínico.- Área Biología Molecular

^(c)Laboratório Clínico- Área de Hematología

RESUMEN

El cáncer de cuello es la principal causa de muerte de las mujeres ecuatorianas. La asociación de esta enfermedad con el Virus del Papiloma Humano fue demostrada por Harald zur Hausen hace algunos años y a partir de entonces se ha asociado este virus como causante de otros tipos de neoplasias.

Siendo una enfermedad de transmisión sexual, el papel del varón dentro de la cadena epidemiológica es claro.

Presentamos en este trabajo los genotipos de VPH observados en la población que asiste a nuestro Instituto usando la metodología Linear Array (Roche) que detecta 37 tipos distintos del virus.

La existencia de la vacunas contra los principales tipos de VPH asociados a cáncer (tipo 16 y tipo 18), hacen relevante el identificar cuáles son aquellos con mayor presencia en nuestra población, para determinar su utilidad.

Palabras claves.- VPH SOLCA, Ecuador, Linear Array.

El virus de papiloma humano (VPH) es el causante del cáncer de cuello uterino que es la segunda causa de mortalidad femenina en el mundo entero, con 288.000 casos por año. Cerca de 510.000 casos nuevos de este cáncer son reportados anualmente, de los cuales el 80% provienen de países en desarrollo, 68.000 de África, 77.000 de

ABSTRACT

Cervical cancer is by far the most important cause of death for Ecuadorian women. Since Harald zur Hausen demonstrated an association between Human Papillomavirus and cervical cancer, this virus has been made responsible of many other types of cancer.

Since HPV infections are considered as a sexually transmitted disease, the role of males in the epidemiological chain is clear.

In this work, we present the HPV types detected by the Linear Array System (Roche) in the population that assists to our institution for specialized diagnostics and treatment.

The existence of vaccines against the most important types of HPV associated to cancer (type 16 and type 18) makes relevant the identification of those most frequent types found in our population.

Key Words.- VPH SOLCA, Linear Array.

Latinoamérica y 245.000 de Asia¹.

De acuerdo a la información provista por el Registro Nacional de Tumores de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer², el cáncer uterino (cuello de útero, in-situ de cuello de útero y de cuerpo de útero) constituye el 36.8 % de todos los casos de cáncer diagnosticados

CORRESPONDENCIA:

Dr. Juan Carlos Ruiz Cabezas M.D. M.Sc. Hospital Dr. Juan Tanca Marengo SOLCA Matriz, Guayaquil – Ecuador
Telfs. 5934 2288088 ext 143/144 - e-mail: jruiz@solca.med.ec

en el año 2009. Así éste corresponde a una de las patologías más importantes que afectan a nuestra población; calculándose que cada semana fallecen 17 mujeres afectadas por esta enfermedad. Lo que ocasiona un gran impacto social que se genera por la ausencia de la madre en el núcleo familiar y la afectación de la economía familiar y de todo el sistema de salud por los gastos que el tratamiento genera³.

Desde que en 1928 el Dr. George N. Papanicolaou mostró los resultados del uso de la tinción que lleva su nombre como método para evidenciar los cambios celulares asociados al cáncer de cuello uterino, se han reportado una serie de inconvenientes. Sobre todo la subjetividad en la interpretación de los hallazgos, que se basa en la identificación de los cambios en la morfología celular y que por tanto pueden ser interpretados de diversa manera incluso por personal de mucha experiencia. Sin contar con el hecho que estos cambios celulares sólo se observan tardíamente en el proceso de generación de lesiones graves^{4,5}.

Se calcula que cada año en Estados Unidos (EEUU) al menos 50 % de los hombres y mujeres sexualmente activos se infectarán con VPH⁶ y que anualmente se diagnostican 12.000 casos nuevos de cáncer de cérvix⁷.

Si bien se calcula que la baja sensibilidad de la citología cervical es la responsable del 30 % de todos los casos de cáncer cervical diagnosticados en EEUU⁸, ésta es de gran utilidad en locaciones de alta prevalencia de VPH de alto riesgo. Sobre todo en poblaciones que nunca antes han sido intervenidas, en las que se observa una reducción entre el 60 % y 90 % de la tasa de cáncer cervical luego de 3 años de haber implementado el tamizaje poblacional con Papanicolaou⁹.

Es por ello que Longatto-Filho se refirió al Papanicolaou como *“demasiado viejo para ser una estrella de rock, pero muy joven para jubilarse”*¹⁰, para dar a entender que este examen se va a usar todavía durante mucho tiempo, aunque lleve más de 60 años vigente.

Al respecto del VPH, ya desde algunos años atrás, el Prof. Harald zur Hausen^{11,12} propuso que la asociación entre el Virus de Papiloma Humano, no solo era casual, sino que constituía la causa de esta neoplasia, debido al potencial oncogénico del mismo. Basándose en una serie de observaciones sencillas determinó que la frecuencia del cáncer de

cuello era mayor en población con actividad sexual, y que por tanto podría estar asociado a un agente infeccioso. Curioso resultó hallar el material genético de VPH en las muestras de cepillados cervicales de pacientes con cáncer de cuello, porque este virus estaba asociado a lesiones benignas (verrugas y condilomas) que si bien tienen un impacto en la relación de pareja, en ningún caso comprometían la vida de la paciente.

Esto motivó que se hicieran estudios comparativos del material genético de los virus aislados de las lesiones benignas de aquellos que se aislaron de las lesiones cancerosas y así se pudo determinar que sus secuencias de ADN diferían. Por otro lado, llamaba la atención a los investigadores que aquellos tipos asociados a lesiones benignas nunca fueron hallados aisladamente en casos de lesiones cancerosas.

Es así que se describió que los tipos más frecuentemente hallados en las lesiones cancerosas correspondían en su gran mayoría al 16 y al 18 y con una menor presencia de otros tipos, que desde entonces fueron clasificados como de alto riesgo. En la actualidad se sospecha que existen más de 150 tipos de virus de papiloma humano, de los cuales 40 afectan a la región genital y de los cuales 15 son de alto potencial de generar cáncer.

El mejor entendimiento de la estructura molecular de organismos y microorganismos, la versatilidad de las metodologías basadas en ácidos nucleicos, es decir la posibilidad de aplicarlas en diversos campos, entre ellos la genética humana y microbiología, hacen posible no solo la identificación del material genético del VPH en muestras biológicas, mucho antes que aparezcan alteraciones celulares que son detectadas por los métodos de tinción convencionales, sino que además le dan una herramienta poderosa a los médicos para el mejor manejo de los pacientes. Tal es así que en la actualidad en algunos países se han revisado los algoritmos diagnósticos en Gineco-obstetricia, incluyendo como parte de los mismos la detección de ADN del VPH por métodos de biología molecular.

La aceptación que los tipos de alto riesgo de Papiloma Virus Humano (VPH - AR) son la causa fundamental del cáncer cervical obliga a hacer una reevaluación de la evolución natural del cáncer de cuello uterino así como las estrategias de las autoridades de salud pública para realizar el tamizaje en la población femenina.^{13,14} Si bien se ha descrito que los tipos de VPH epidemiológicamente más importantes son el

tipo 16 y 18, la distribución de los tipos de VPH-AR varía de acuerdo a la localización geográfica.

En Ecuador no hay datos nacionales de prevalencia de VPH en la población, aunque si se han realizado algunos estudios regionales usando diversas técnicas. Hay datos sobre prevalencia de coilocitos, cuya presencia constituyen, entre otras cosas, una marca de infección por VPH. Sin embargo, existe el inconveniente que tienen una baja especificidad porque también se observan en pacientes con alteraciones hormonales o inflamatorias.

Páez y colaboradores¹⁵ en 1996 publican datos en los que comparan la epidemiología del cáncer de cuello del Ecuador con Japón. Los casos ecuatorianos correspondían a 161 muestras fijadas en parafina. De los casos ecuatorianos 51 fueron positivos para el tipo 16; 4 para el tipo 18, 9 fueron positivas para el 6/11. Se evidencia que en ningún caso de SCC (cáncer) se encontró el 6/11 y que en 17 casos no se pudo determinar qué genotipo de VPH estaba en la muestra y que la frecuencia con la que se halló el tipo 16 es mayor a la del tipo 18.

En 2008, Rivero y Shinkarenko¹⁶, publicaron datos de 216 muestras de cepillado cervical de mujeres cuyas edades oscilaban entre 36 y 45 años atendidas en el Hospital de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador que tenían diagnóstico previo de citología anormal o cambios histológicos en biopsias. La frecuencia global de infección fue de 32.87 % en las muestras estudiadas. En el 95.77% de los casos se identificó el tipo viral. Los tipos virales más frecuentes fueron el VPH 16 (30%), el VPH 56 (19.72%), el VPH 33 (7.04%), el VPH 18 y 58 comparten el cuarto lugar (5.63%) y el VPH 45 en quinto lugar. El 81.69 % de los casos VPH correspondieron a genotipos de alto riesgo oncogénico. A medida que aumentó la edad de las mujeres infectadas, el VPH estuvo ligado a lesiones de mayor severidad. En las mujeres de 36 a 45 años la lesión predominante fue el cáncer cervical.

En el 2008 Tornosello y colaboradores¹⁷ publicaron datos obtenidos de 71 pacientes ecuatorianas. Los tipos de VPH más comúnmente encontrados fueron el tipo 16 (64 %) y tipo 81 (29%) y en orden descendente los tipos 31, 53, 56 y 58.

En 2009, Brown y colaboradores¹⁸ publicaron datos de un estudio realizado en la Provincia de Santa Elena a 302 mujeres a quienes se les realizó un frotis para estudio de citología mediante Papanicolaou, y conjuntamente se realizó un hisopado cervical

y vaginal para estudio de VPH por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). De las 302 mujeres, 285 presentaron una citología normal y de ellas 59 fueron positivas para la presencia de ADN de VPH. Los tipos de VPH de alto riesgo más comúnmente hallados fueron 16, 52, 58 y 59; mientras que los tipos de bajo riesgo fueron 62, 71, 72 y 83.

González y Sánchez¹⁹ en 2009, publican los resultados de 124 muestras de mujeres mestizas adultas, de Quito, entre 18 y 45 años, que presentaban una citología o histología cervical anormal. De los 84 casos positivos, los tipos más frecuentes de VPH fueron el tipo 6 (8.8 %), tipo 66 (4.8 %) y tipos 16, 31 y 44 (2.4 % cada uno). Los tipos 11, 34, 35, 54, 59, 62 y 67 presentaron una frecuencia equivalente a 1.6 % cada uno. En un caso se identificó la presencia de dos tipos, el 51 y 58. En 25 muestras se reportó la presencia de VPH aunque no se pudo identificar que tipo estaba presente.

En 2010, Feng y colaboradores²⁰ publicaron datos que incluyen 62 pacientes del Hospital del IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo" de Guayaquil con citología normal junto con 73 provenientes de una clínica de colposcopia de un lugar no mencionado. Al tratarse de un estudio comparativo entre dos métodos de conservación de muestras de células exfoliadas y no de una revisión epidemiológica, aporta poco al conocimiento sobre la frecuencia de tipos (genotipos) de VPH que están presentes en pacientes locales.

La Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) del Ecuador, implementó en el 2007 la determinación de genotipos de VPH en el Área de Biología Molecular del Laboratorio Clínico del Hospital Matriz (Instituto Oncológico Nacional - ION "Dr. Juan Tanca Marengo", ubicado en Guayaquil. La metodología (Linear Array HPV Genotyping Test® – Roche) permite la identificación de 37 genotipos de VPH usando Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) del genoma viral y posteriormente hibridando en una tirilla con sondas específicas para detectar los 14 tipos de VPH de Alto Riesgo (VPH-AR: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) y 23 tipos de VPH de Bajo Riesgo (VPH-BR: 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39 y CP6108). Contiene como control interno sondas que corresponden al gen de la β -globina que determina la presencia de suficiente material celular en las muestras biológicas que se estudien.

Las muestras que recibimos vienen referidas desde el Área de Colposcopia y/o Ginecología de la institución o de otras instituciones con el diagnóstico citológico de cambio celulares compatibles con la presencia de VPH (coilocitos) o por presencia de lesiones aceto-blancas al examen colposcópico o muestras-biopsias de tejidos, colocados en un medio de transporte (PreservCyt®, Cobas® PCR Cell Collection Media) o en agua destilada estéril.

Hasta septiembre de 2010 se procesaron 678 muestras de mujeres con edades comprendidas entre los 16 y 57 años con diagnóstico de sospecha de infección por VPH. De estos, 606 (89.38 %) fueron positivos para la presencia de VPH detectados con la metodología usada y 72 negativos. De los 606 casos positivos 292 (48.18 %) presentaron un solo tipo de VPH mientras que 314 (51.81%) presentaron múltiples (dos o más) tipos de VPH. En la población general estudiada, la frecuencia de los distintos tipos de VPH fue: tipo 18 (17 %), tipo 11 (13 %), tipo 6 (10 %), tipo 66 (9 %), tipo 16 (7 %), tipo 31 (6 %), tipo 52 (5 %) y los otros tipos presentaron un porcentaje menor.

Finalmente, la asociación del Virus del Papiloma Humano con el cáncer cervical generó el rápido desarrollo de sendas vacunas dirigidas contra los VPH, Cervarix que da protección contra los tipos 16 y 18 (que son los responsables del 70 % de los casos de cáncer)²¹ y; Gardasyl que a más de proteger contra los tipos oncogénicos más importantes (tipo 16 y tipo 18), también protege contra los tipos asociados a casi el 90 % de los casos de verrugas y condilomas (VPH tipo 6 y tipo 11). Las vacunas son efectivas en la reducción en un 90 al 100 % de la incidencia de infecciones persistentes y lesiones cervicales, incluyendo NIC 2/3 (CIN 2/3) causadas por estos tipos virales.^{22, 23}

Con estos datos, los estudios a base de modelos matemáticos permiten estimar que la vacunación va a reducir sustancialmente gastos que genera la enfermedad cervical.

VISITA DEL PROFESOR HARALD ZUR HAUSEN A GUAYAQUIL

Aprovechando la asistencia del Profesor Harald zur Hausen al Ecuador para dictar la conferencia central del XIX Congreso de la Federación de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FESGO) que se realizó en la ciudad de Quevedo durante septiembre del 2010, el investigador alemán fue invitado a emitir conceptos sobre aspectos no solo relacionados al desarrollo de la idea que dirigió la investigación sino

a concientizar a nuestros profesionales sobre las implicaciones epidemiológicas en Oncología de las infecciones por VPH .

El Profesor zur Hausen, cuyo trabajo al respecto de la asociación del HPV con el cáncer de cuello uterino fue reconocido con el Premio Nobel de Medicina en el 2008, fue contundente al referirse a algunos aspectos de la lucha contra el virus, incluyendo la prevención mediante la vacunación masiva que debería motivar a negociaciones directas de los entes de salud del Estado con los laboratorios para reducir los precios y hacer posible su utilización.

Además, la comprensión que las infecciones por VPH son por transmisión sexual, obliga a la inclusión de los varones dentro de la problemática y del manejo de las posibles soluciones, incluyendo el control epidemiológico mediante la vacunación de jóvenes varones²⁴⁻²⁶

Cada vez es más evidente que el VPH no solo está involucrado en cáncer de cuello uterino sino que es responsable de neoplasias de distinta localización (cabeza y cuello, ano, vagina, vulva, esófago, laringe, pulmones, vejiga urinaria, etc.)²⁷

En nuestro país, la difusión del conocimiento sobre la asociación directa entre el VPH y el cáncer, aún continúa y constituye una de las labores de nuestra institución y sobre todo de quienes estamos comprometidos con la lucha contra el cáncer de útero que como se mencionó en un párrafo anterior, es con mucho, el más importante entre nuestra población femenina; persistiendo las discusiones sobre la utilidad de las vacunas contra el virus del papiloma humano y si los varones son parte de la problemática y si es necesaria su vacunación. Los criterios del Profesor zur Hausen, quien no recibe financiamiento de ninguna de los dos laboratorios que producen vacunas contra el VPH, constituyen un puntal en nuestra lucha en un país en el que aproximadamente 10 % de los cánceres están asociados al VPH aparte del cáncer de cérvix.

Como sucede con todos los avances en medicina, la utilización y aplicación de estos conocimientos en beneficio de la salud de nuestra población tomará su tiempo porque tenemos que vencer la inercia de los viejos algoritmos y las dificultades propias de un país en desarrollo. Sin embargo, estamos dispuestos a combatir por todos los medios un mal que azota al mundo entero y que constituye una de las justificaciones de las actividades que desarrolla la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, SOLCA.

Bibliografía

1. World Health Organization. State of the art of new vaccines, Research & Development. Initiative for Vaccine Research. 2003 Abril: 1–74.
2. Registro de Tumores SOLCA - Guayaquil. Cáncer en Guayaquil 2003-2006. Guayaquil: Eduquil; 2011.
3. Myers ER. The economic impact of HPV vaccines not just cervical cancer. *Amer J Obstet Ginecol.* 2008; 198 (5): 487 – 488.
4. Koss LG. The Papanicolaou Test for Cervical Cancer Detection. A Triumph and a Tragedy. *JAMA.* 1989; 261 (5): 737 -743.
5. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 810 – 819.
6. Daley EM, Vamos CA, Buhi ER, Kolar SK, McDermott RJ, Hernández N, et al. Influences on Human Papillomavirus Vaccination Status Among Female College Students. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19 (10): 1885 – 1891.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Genital VPH infection fact sheet.[En línea] Disponible en <http://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm>. Consultado Enero 20, 2011.
8. Saslow D, Castle PE, Cox JT. American cancer society guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and it precursors. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57: 7 – 28.
9. Suba EJ, Donelly AD, Furia LM, Huynh MLD, Raab SS. Cervical cancer prevention for all the world's women: genuine promise resides in skilled quality management rather than novel screening approaches. *Diagn Cytopathol.* 2007; 35: 187-191.
10. Longatto-Filho A. Gynecological Cytology: Too old to be a Pop Star but too young to Die. *DiagnCytopathol.* 2007; 35 (10): 672- 673.
11. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zurHausen H. A papillomavirus DNA from cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *ProcNatlAcadSci USA.* 1983 June; 80 (12): 3812-15.
12. Boshart M, Gissman L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, zurHausen H. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *The EMBO Journal.* 1984; 3(5): 1151-1157.
13. Franco EL. Primary screening of cervical cancer with human papillomavirus tests. *J Natl Cancer InstMonogr.* 2003; 51: 89-96.
14. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P. New technologies for cervical cancer working group. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J NatlCancer Inst.* 2006; 98: 765-774.
15. Páez C, Konno R, Yeagashi N, Matsunaga G, Araujo I, Corral F, et al. Prevalence of HPV DNA in Cervical Lesions in Patients from Ecuador and Japan. *Tohoku J ExpMed.* 1006; 180: 261 – 271.
16. Rivero J, Shinkarenko L. Tesis de Maestría: El Papilomavirus Humano (PVH) y los Genotipos Circulantes en Muestras de Pacientes de SOLCA con Alteraciones Citológicas e Histológicas del Cérnix de Utero 2006-2007. Universidad de Guayaquil, Programa de Postgrado de Microbiología Avanzada (2008).
17. Tornesello ML, Buonaguro L, Izzo S, Lopez G, Vega X, Maldonado CF, et al. A Pilot Study on the Distribution of Human Papillomavirus Genotypes and HPV - 16 variants in Cervical Neoplastic Lesions from Ecuadorian Women. *J Medical Virol.* 2008; 80:1959-1965.
18. Brown CR, Leon ML, Muñoz K, Fagioni A, Amador LG, Frain B, et al. Human papillomavirus infection and its association with cervical dysplasia in Ecuadorian women attending a

- private cancer screening clinic. *Brazil J Medical Biol Res.* 2009; 42: 629-636.
19. González-Andrade F, Sánchez D. HPV genotyping in anogenital abnormal samples of Ecuadorian women. *Cancer Biomark.* 2009; 5(4): 225 - 32.
 20. Feng Q, Cherne S, Winer RL, Popov V, Zambrano H, Yerovi C, et al. Evaluation of Transported Dry and Wet Cervical Exfoliated Samples for Detection of Human Papillomavirus Infection. *J Clin Microbiol.* 2010; 48 (9): 3068 – 3072.
 21. Cutts FT, Franceschi S, Goldie S. Human Papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bull World Health Organ.* 2007; 85: 719 - 26.
 22. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1915 - 27.
 23. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 369:2161 - 70.
 24. Palefsky JM. Human Papillomavirus – Related Disease in Men: Not Just a Women’s Issue. *J Adolesc Health.* 2010; 46: S12 – S 19.
 25. Chin-Hong PV. Cutting Human Papillomavirus Infection in Men. *JID.* 2008; 197: 781 - 3.
 26. Partridge JM, Koustky L. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6: 21 - 31 .
 27. Shukla S, Bharti AC, Mahata S, Hussain S, Kumar R, Hedau S, et al. Infection of human papillomavirus in cancers of different human organ sites. *Indian J Med Res.* 2009; 130: 222 – 233.

Del Editor

INSTRUCCIONES PARA CARTAS AL EDITOR

El Comité Editorial anima a los lectores de ONCOLOGÍA a que remitan objeciones o comentarios relativos a artículos publicados recientemente en la Revista y, en algunos casos, sobre artículos relevantes publicados en otras revistas. Esta correspondencia debe contener ideas interesantes y comentarios que siempre estén apoyados por datos y referencias bibliográficas. Todas las cartas serán revisadas por el Comité Editorial y, en caso de ser aceptadas, se publicarán en la Revista. Siempre que sea posible, se publicará simultáneamente la carta con la respuesta de los autores del artículo comentado. La extensión máxima será de 450 palabras. El número máximo de autores será de 4.

Por favor, incluya los datos completos del autor con su filiación, dirección, teléfono, fax, e-mail.

Dirección para información, suscripción, órdenes y cambios de domicilio:
Revista Oncología SOLCA, Av. Pedro J. Menéndez Gilbert (Junto a la ciudadela Atarazana)
Telfs.: (593-4) 2288-088 ext (218) - Fax: (593-4) 2294697 - Apt. Postal 5255 ó 3623 - Guayaquil - Ecuador

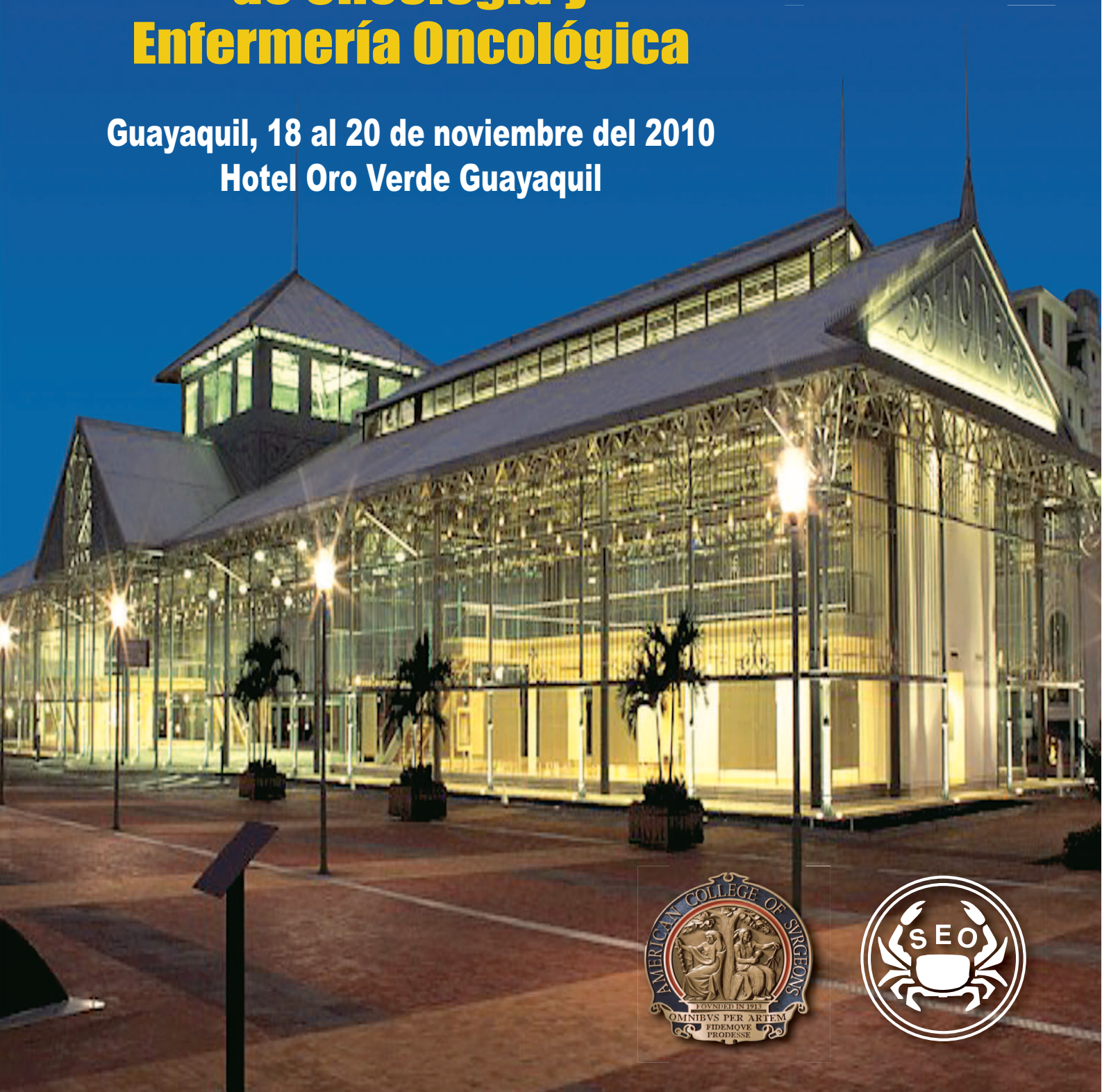
Para recibir artículos por correo electrónico (Internet / e-mail):
revista@solca.med.ec / revistaoncologia@gmail.com / Website: www.solca.med.ec

MEMORIAS

Resúmenes de las conferencias dictadas en el

III Curso Internacional de Oncología y Enfermería Oncológica

**Guayaquil, 18 al 20 de noviembre del 2010
Hotel Oro Verde Guayaquil**



CÁNCER DE CÉRVIX- TRATAMIENTO RADIOTERAPÉUTICO

O. Kenneth Macdonald, MD.

Department of Radiation Oncology - Providence Medical Center, Kansas City, KS.

El cáncer de cérvix es un problema mundial y representa una enfermedad que es responsable de una alta tasa de mortalidad y morbilidad. El uso de la radioterapia para tratar tumores malignos ginecológicos inició hace más de cien años. Hoy en día, las mujeres que sufren de un tumor en estadio IB o más avanzado, típicamente recibirán un tratamiento de radiación como parte de su terapia definitiva.

La radioterapia en combinación con la quimioterapia ha demostrado resultados mejores, con efectos secundarios menores, en comparación a una cirugía definitiva seguida por terapia adyuvante. Además, mujeres en estadios avanzados reciben su tratamiento definitivo solo con radioterapia y quimioterapia.

Actualmente la tecnología ha avanzado, en cuanto a la manera de dar la radiación tanto en haz externo como la Braquiterapia. El uso de la radiación de intensidad modulada, los aplicadores de Braquiterapia de alta dosis, y la planificación del tratamiento en 3 dimensiones, son métodos para evitar altos riesgos de efectos secundarios, lo que permite que una mujer pueda aguantar el tratamiento total, y mejorar potencialmente el control local y la supervivencia global.

Además, el uso de técnicas avanzadas de investigaciones radiológicas, como la resonancia magnética o el PET/CT, permitirá al médico planear y desarrollar radioterapias que puedan ser más personalizadas y enfocadas para cada tumor.

QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX

Paul Haluska M.D., Ph.D.

Department of Oncology – Hospital Clínica Mayo.

El cáncer cervical es uno de los cánceres más comunes en todo el mundo y una causa principal de muerte por cáncer entre las mujeres en los países en vías de desarrollo. Las estrategias del tratamiento para este cáncer implican un enfoque multidisciplinario para reducir la morbilidad y la mortalidad de esta enfermedad.

Radiosensibilizadores junto con quimiorradioterapia concomitante son administrados para mejorar el control local y regional y también la sobrevida. La quimioterapia neoadyuvante prequirúrgica puede ser dada para mejorar la resecabilidad y disminuir la morbilidad inmediata de la enfermedad. La quimioterapia adyuvante, puede ser beneficiosa en la erradicación de la enfermedad micrometastásica posquirúrgica, mientras que con intención curativa se da la quimioterapia de inducción para mejorar la supervivencia en la enfermedad irreseccable.

La quimioterapia paliativa se emplea para el manejo del sufrimiento por la enfermedad incurable. La quimiorradioterapia combinada con quimioterapia con Cisplatino es el tratamiento de elección para el cáncer local de cuello uterino avanzado, demostrando una mejoría en la reducción del riesgo de muerte por cáncer cervical en comparación con la radioterapia sola.

En la actualidad, no existen datos suficientes para apoyar a los regímenes que no incluyen Platino. La combinación de quimioterapia con Gemcitabina y quimiorradioterapia con Cisplatino seguido de braquiterapia y dos ciclos de adyuvancia con Gemcitabina/Cisplatino promete mejorar la sobrevida general. Sin embargo, el entusiasmo es un poco mitigado por el significativo empeoramiento de la toxicidad hematológica y

eventos adversos graves.

La quimioterapia neoadyuvante puede tener un papel limitado para el tratamiento preoperatorio de tumores Bulky no resecables en casos seleccionados. Sin embargo, debido a que los resultados de los metanálisis no demuestran una mejoría mayor en la sobrevida comparados con los proporcionados por la quimiorradioterapia, su uso rutinario no está aprobado. Si se emplea, dosis intensas de Cisplatino superiores a 25 mg/m²/semana y períodos de ciclo inferior o igual a 14 días los resultados son favorables. Para la enfermedad no resecable, la quimioterapia curativa debe incluir un régimen doble de Platino.

De acuerdo al reciente ensayo clínico GOG 204, no existe un régimen superior, por tanto, Paclitaxel con Cisplatino puede ser considerado como régimen standard por su tolerabilidad. Sin embargo, las combinaciones con Vinorelbina, Topotecán o Gemcitabina también son aceptables.

La quimioterapia paliativa consiste en la administración secuencial de monoterapia con agentes activos (tasa de respuesta 15%), que idealmente no se han administrados previamente. Estos incluyen Cisplatino, Carboplatino, Paclitaxel, Topotecán, Vinorelbina, Ifosfamida, Gemcitabina y Metotrexate. Las evaluaciones clínicas con quimiorradioterapia adyuvante postoperatoria (GOG0263) o el empleo de antifactores de crecimiento endotelial vascular, el Bevacizumab en combinación con quimioterapia para la enfermedad avanzada (GOG0240) representan estrategias terapéuticas innovadoras que brindan la esperanza de mejorar los resultados en el cáncer de cuello uterino.

LESIONES PRENEOPLÁSICAS DE COLON

Dr. Iván Nieto Orellana.

Gastroenterólogo/hepatólogo del Hospital de ION Solca Guayaquil.

El cáncer de colon y recto constituye actualmente un problema sanitario de primera línea, ya que aunque los tumores malignos de pulmón y mama sean los más frecuentes en los sexos masculino y femenino, respectivamente, el carcinoma colorrectal ocupa la segunda causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos, diagnosticándose en este país alrededor de 150.000 casos nuevos por año con un total de 50.000 muertes anuales.

El cáncer colorrectal tiene como factores predisponentes las siguientes causas:

- Consumo de gran cantidad de alimentos cárnicos, grasa animal, hidratos de carbono refinados y dieta baja en fibra que parece jugar un papel importante, argumentando que la fibra tiene un efecto protector debido a que fijaría carcinógenos y reduciría el tiempo de tránsito de la materia fecal en el colon.
- Las mutaciones genéticas. Actualmente, se conocen múltiples mutaciones implicadas en el desarrollo de cáncer de colon, las más conocidas son: Mutaciones en el protooncogen ras; pérdidas específicas de material genético, el gen de la Poliposis Colónica Familiar "APC", localizado en el cromosoma 5; el gen "DCC", en el cromosoma 18, el gen que produce la proteína P 53 en el cromosoma 17.
- Lesiones premalignas: Ciertas enfermedades condicionan una alteración en la proliferación del epitelio del colon de tipo premaligno. En las que coexisten factores genéticos y adquiridos, entre las más destacadas están los adenomas de colon especialmente los de aspecto vellosos que se pueden relacionar con la aparición de un carcinoma en el colon, a medida que crecen los adenomas aumenta la posibilidad de producirse cambios malignos.

Los pólipos pueden clasificarse en neoplásicos y no

neoplásicos, entre los primeros tenemos los adenomas o pólipos adenomatosos. De éstos existen las siguientes variedades según su estirpe histológica: en tubular que comprende el 80% - 86% de todos los adenomas, el tubulovelloso 8% - 16% y el vellosos 3% - 16%. Todos ellos tienen un potencial degenerativo maligno pero de mayor riesgo es el adenoma vellosos. El potencial degenerativo está relacionado con el tamaño del pólipo su estirpe histológica y el grado de displasia que puede ser leve, moderada a severa.

- La Enfermedad Inflamatoria Intestinal, tiene dos formas de presentarse: la Colitis Ulcerativa y la Enfermedad de Crohn, siendo de mayor riesgo la colitis ulcerativa. El riesgo acumulativo es el 2% entre los pacientes que tienen colitis ulcerativa por 10 años a 18% entre los pacientes que presentan colitis ulcerativa por más de 30 años.
- Otros factores predisponentes son los síndromes hereditarios de poliposis, en los cuales se encuentra alterado el gen APC. La Poliposis Adenomatosa Familiar que se caracteriza por la aparición de más de 100 pólipos adenomatosos a lo largo de colon y recto, muy importante por que todos los afectados padecen en algún momento este tipo de cáncer.

Otro de los síndromes hereditarios es el de Gardner que es la asociación de pólipos múltiples en el colon, osteomas maxilares y craneales, quistes epidermoides y tumores de tejido blando. El síndrome de Turcot asocia la poliposis colónica con tumores malignos del sistema nervioso central.

El síndrome de Lynch tipo 1, que se caracteriza por el cáncer de colon como única manifestación de la enfermedad; y el de tipo 2, en el que cáncer de colon está asociado a neoplasia de endometrio, estómago, ovario y mama.

EL ROL DE LA RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE RECTO

Martenson, James A. Jr., M.D.

Department of Radiation Oncology – Hospital Clínica Mayo.

Los pacientes con cáncer de recto en estadio T3 - 4 o con ganglios positivos tienen una alta tasa de recidiva local cuando son tratados solo con cirugía. Los ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento preoperatorio con radioterapia reduce el riesgo de recidiva local. El estudio clínico sueco de cáncer rectal comparó la radioterapia preoperatoria, 25 Gy en cinco fracciones, con una intervención quirúrgica inmediata. La mejoría del control local y una mejor supervivencia se observaron en los pacientes tratados con radioterapia preoperatoria.

El estudio clínico holandés de cáncer rectal evaluó el mismo régimen de la radioterapia preoperatoria en pacientes tratados con escisión total del mesorrecto y encontraron una supervivencia

similar, pero un mejor control local en los pacientes tratados antes de la operación. La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer evaluó la contribución relativa de la radioterapia convencional fraccionada, 45 Gy en 25 fracciones, y 5-Fluorouracilo, en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los cuatro grupos: (1), Radioterapia preoperatoria sola, (2) Radioterapia preoperatoria simultáneamente con 5-Fluorouracilo (3), Radioterapia preoperatoria y 5-Fluorouracilo postoperatorio o (4) Radioterapia preoperatoria simultáneamente con 5-Fluorouracilo y 5-Fluorouracilo postoperatorio.

Los pacientes tratados con radioterapia preoperatoria sola (grupo 1) tuvieron una mayor tasa de recidiva local que los pacientes

de los otros grupos del estudio. La Federación Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) en su ensayo 9.203 comparó la radioterapia preoperatoria (45 Gy en 25 fracciones) con o sin administración simultánea de 5-Fluorouracilo.

El control local fue superior en los pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia. Los estudios anteriores demostraron que tanto al administrar un curso corto de radioterapia preoperatoria (25 Gy en 5 fracciones) o radioterapia preoperatoria convencionalmente fraccionada (45 Gy en 25 fracciones), junto con 5-Fluorouracilo, dan como resultado un mejor control local en pacientes con cáncer de recto. El grupo de estudio polaco

para cáncer colorrectal comparó 50,4 Gy en 28 fracciones, junto con 5-Fluorouracilo, con un curso corto de radioterapia, 25 Gy en 5 fracciones. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el control local o la supervivencia en este estudio.

En conjunto, estos ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento preoperatorio con 25 Gy en 5 fracciones resulta en una mejoría en el control local en pacientes con cáncer de recto. Un tratamiento más prolongado preoperatorio (45 a 50,4 Gy en 25 – 28 fracciones), en combinación con quimioterapia, también se asocia con una mejoría en el control local en pacientes con cáncer de recto.

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLO-RECTAL

Dr. Marco Romero Pinos.

Cirujano Oncólogo SOLCA-Quito.

El cáncer colorrectal no es un problema de salud pública en nuestro país, sin embargo, existe una tendencia creciente de la incidencia desde 4.9 x 100.000 habitantes en el año 1985 hasta 7.7 x 100.000 habitantes en el 2005. En la ciudad de Quito se atiende un promedio de 50 casos por año, la mayoría en estadios avanzados, puesto que no existen planes de screening ni de detección temprana. Se sabe que el 50% de pacientes con cáncer colorrectal desarrollarán metástasis hepáticas en algún momento de su evolución y que, sin tratamiento, la sobrevida es muy corta (2-24 meses), y con sobrevida a 5 años menor al 5%. Con tratamiento quirúrgico de resección de las metástasis, la sobrevida a 5 años oscila entre 25 y 58%; aunque sólo 20 a 30 % de pacientes son candidatos para cirugía. Para el diagnóstico, los exámenes de imagen más socorridos son: TAC, RMN, PET-SCAN, US intraoperatorio. En ocasiones puede necesitarse una biopsia por punción percutánea.

Actualmente se han definido con mayor precisión los factores pronósticos favorables: intervalo libre de recaída superior a doce meses, menos de 4 metástasis, no enfermedad bilobular, no afectación vascular, diámetro de la metástasis menor a 5 cm. Mientras que los desfavorables son: paciente mayor de 70 años de edad, necesidad de reseccionar más del 50% del parénquima hepático, enfermedad extrahepática, índice ASA 3 o superior, tumor en estadio IIIC (p T2 -3 N2), menos de 12 ganglios reseccionados, más

de 4 metástasis, afectación de los dos lóbulos hepáticos, tamaño de la metástasis superior a 10 cm. Existe consenso para que el tratamiento lo realice un equipo de especialistas que debe incluir: Oncólogos Clínicos, Cirujanos Oncólogos, Radiólogos, Patólogos. Las modalidades terapéuticas utilizadas incluyen: cirugía, quimioterapia, métodos de ablación y combinación de las mismas. La cirugía sigue siendo el "gold standard".

Se han producido importantes avances en la cirugía hepática: cirugía reglada, mejor control de la hemorragia, mejores instrumentos para resección del parénquima, cirugía con baja PVC, cirugía en etapas, cirugía laparoscópica. La quimioterapia se usa como neoadyuvante (antes de cirugía), de inducción (para mejorar resultado de metástasis resecables de inicio) y de conversión (para transformar en resecables metástasis no resecables de inicio). De los métodos ablativos el más utilizado y con mejores resultados es la ablación con radiofrecuencia. Cuando las metástasis son sincrónicas hay que planificar también el tratamiento del tumor primario. En fin, el paciente y la enfermedad que estamos tratando nos colocarán en diferentes escenarios que, a su vez, definirán la utilización de una determinada modalidad terapéutica o la combinación de opciones terapéuticas en diferentes secuencias, de manera que rindan los mejores resultados posibles para cada paciente en particular.

MANEJO INVASIVO DEL DOLOR CRÓNICO ONCOLÓGICO

Dr. Esteban Reyes Rodríguez.

Especialista en Manejo del Dolor y Cuidados Paliativos.

Hospital-Metropolitano Quito-Ecuador.

“Uno de los peores aspectos del dolor, es recordar constantemente enfermedad y muerte. Muchos de nosotros pensamos que el dolor será insoportable antes de morir. Mi sueño es de una medicación que pueda aliviar mi dolor, mientras pueda conservarme alerta y sin efectos secundarios.

*Jeanne Stover
Paciente con Cáncer*

En las últimas décadas, los especialistas en tratamiento del dolor se han preocupado por buscar nuevas opciones para aliviar el dolor crónico oncológico. En esa búsqueda, en pacientes refractarios a tratamiento clínico o en los cuales por el tipo de cáncer, se espera una evolución muy dolorosa como es el caso del cáncer de páncreas, se han desarrollado procedimientos neuroablativos para un tratamiento efectivo del dolor.

El éxito en el tratamiento del dolor se basa en la evaluación correcta del origen, el examen físico, el examen neurológico. Éstos son de trascendental importancia, así como, las características de ubicación, intensidad, factores que lo acompañan, lo aumentan o disminuyen, información de tratamientos previos, entre otros.

Las pruebas diagnósticas especialmente de imagen nos deben orientar hacia la extensión de la patología tumoral, y con todo ésto, el establecer un pronóstico aproximado de sobrevida. Es indispensable identificar diferentes situaciones para clasificar el dolor por cáncer, entre las que se encuentran:

1. Causa del tumor y terapia anticancerosa.
2. Dolor agudo o crónico que dura más de 10 días o 2 semanas.
3. Características e intensidad: Continuo o incidental.
4. Fisiopatología.

Según las estadísticas de los trabajos publicados en el mundo, alrededor del 80 al 85% de los pacientes con dolor de cáncer se controlan farmacológicamente y del 15 al 20% requiere otro tratamiento que puede abarcar una amplia gama, desde infiltración de puntos en gatillo, bloqueos nerviosos o neurólisis.

En esencia el intervencionismo está indicado en pacientes que no han respondido a terapias farmacológicas habituales basándonos en el precepto actual del manejo para un paciente oncológico con dolor.

Este esquema es contrario a lo que se postulaba anteriormente del uso de una escalera progresiva de analgésicos, más coadyuvantes hasta llegar finalmente a opioides leves y luego fuertes (Escala Analgésica de la OMS), ahora se habla del ASCENSOR ANALGÉSICO, en el cual se trata de dar al paciente el mejor y más eficiente tratamiento desde un inicio lo cual en ciertos cánceres incluiría también el manejo intervencionista con neurólisis.

Todas las modalidades terapéuticas, en particular las invasivas se relacionan con la relación riesgo/beneficio, lo cual debe considerarse con cada paciente. Los factores a evaluar son los siguientes:

1. Naturaleza y gravedad de los síntomas.
2. Respuesta al tratamiento previo.
3. Estado de la enfermedad.
4. Estado físico y psicológico del paciente.
5. Preferencia del plan terapéutico por parte del paciente.
6. Condiciones generales del entorno del paciente.

Todos estos factores se analizan en la terapia intervencionista, que se puede justificar en determinado grupo de pacientes. Una situación no menos importante que la anterior en el paciente con cáncer es la posibilidad de someterse a un procedimiento quirúrgico con finalidad terapéutica o paliativa.

En el intervencionismo no sólo se usan procedimientos tan simples como la infiltración de puntos desencadenantes o de gatillo, sino bloqueos del sistema nervioso periférico, además de otras opciones como la cirugía neuroaumentativa (estimulación de la médula espinal) y neurocirugía del dolor (cordotomias percutáneas), terapia infuncional (epidural, intratecal y acueductal) con bombas temporales o definitivas, la crianalgesia, la neurólisis por radiofrecuencia y los bloqueos neurólíticos por métodos químicos (alcohol y fenol).

Es indispensable contar con un entrenamiento calificado en el tratamiento del dolor crónico especialmente cuando se desea aplicar el intervencionismo.

Siempre se debe apoyar en la fluoroscopia, tomografía axial computarizada, ecosonografía o estimulación nerviosa percutánea, con el propósito de reducir al mínimo las fallas técnicas y terapéuticas. Ya que éstas suelen desencadenar lesiones iatrogénicas (en especial cuando se utilizan sustancias neurólíticas).

Los procedimientos neurólíticos deben considerarse como opciones terapéuticas en el dolor crónico que reúna las siguientes condiciones:

1. Estar bien localizado.
2. Ser somático, visceral o ambos.
3. Que no comprometa un componente de un síndrome doloroso multifocal.

Estas características permiten el control del dolor y promueven la disminución total del consumo de analgésicos, con lo que se brinda una mejor perspectiva terapéutica y, por tanto se optimizan los fármacos justamente necesarios, incluso los adyuvantes.

Los procedimientos intervencionistas (neurólíticos o no) mejorarán las condiciones del paciente. En los individuos seleccionados para recibir tratamientos paliativos se debe determinar el beneficio de estos métodos tanto a nivel hospitalario como domiciliario.

Antes de realizar cualquier procedimiento invasivo, se debe realizar una cuidadosa valoración de cada paciente. Puesto que un error en semiología, diagnóstico o ambos puede causar un daño irreversible y/o fracaso terapéutico.

No hay que olvidar que todos estos procedimientos tienen un riesgo/beneficio, por lo tanto es necesario seleccionar los pacientes con mucho cuidado, entendiendo que el intervencionismo es solo una parte de un tratamiento que debe considerar al individuo y la familia.

CÁNCER DE MAMA: IMÁGENES. ¿QUÉ HAY DE NUEVO?

Dra. Victoria Gordillo.

Médico Radiólogo tratante del Dpto. Diagnóstico por Imágenes.

El desarrollo tecnológico e informático de los últimos veinte años ha permitido que se incorporen nuevas técnicas para el diagnóstico por imágenes de las mamas, pudiéndose identificar la morfología, función y la fusión de las mismas con el objeto de acceder a etapas más tempranas de las enfermedades. Esto permite el mejor conocimiento de su patogenia y desarrollo en beneficio de un mejor tratamiento. El cáncer de mama es un problema de salud grave en todo el mundo, su causa es desconocida por lo tanto la prevención no es una opción válida. Los avances existentes en la genética con el descubrimiento de la existencia de mutaciones cromosómicas, la experiencia de tantos años y los programas de educación existentes así como la cobertura de los medios de comunicación está aumentando el grado de concientización de la población con respecto a su diagnóstico precoz.

La mamografía es el principal método de diagnóstico usado con este fin y validado por resultados obtenidos por varios estudios realizados desde los años 60 que han demostrado la disminución de la mortalidad producida por esta enfermedad al ser diagnosticadas en estadios precoces. Las mamografías de alta calidad que se logran con el advenimiento de la radiología digital indirecta y directa y las innovaciones a partir de éstas como son la tomosíntesis, mamografía de contaje de fotones, imágenes de sustracción digital contribuyen con este objetivo. Sin embargo este

método tiene baja sensibilidad en mamas densas y en mujeres jóvenes, necesitando de exámenes complementarios como son el ultrasonido y la resonancia magnética. El ultrasonido en sus modalidades bidimensional, tridimensional, aplicación doppler color, el uso de medio de contrastes y actualmente la elastografía coadyuvan en el diagnóstico, pero no desplazan a la mamografía ya que las microcalcificaciones no pueden ser categorizadas.

La resonancia magnética es una técnica en la que no se utiliza radiación ionizante, se debe realizar con medio de contraste intravenoso para identificar la neovascularización que acompaña a las lesiones neoplásicas. Es un método de diagnóstico consolidado como de tercera instancia, que aún presenta ciertas controversias generadas por la falta de estandarización de protocolos y de criterios de interpretación. El PET (Tomografía por emisión de positrones) provee el mapa metabólico de las lesiones. Se utiliza para la estadificación de la enfermedad lo que nos permite conocer la existencia de actividad tumoral y la búsqueda de metástasis antes y después del tratamiento. La fusión de imágenes como es el PET-CT, PET-RM, US-MX etc. sacan lo mejor de cada una de ellas en cada caso en especial. El conocimiento por parte de la comunidad médica de todos estos avances es importante, para poder remitir de ser necesarios los exámenes complementarios adecuados para cada caso y cumplir con las expectativas de los pacientes.

RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA

O. Kenneth Macdonald, MD.

Department of Radiation Oncology - Providence Medical Center, Kansas City, KS.

En los Estados Unidos, se estiman que más de doscientos mil casos nuevos de cáncer de mama se diagnosticarán en 2010. Más del 28% de todos los casos nuevos de cáncer entre las mujeres se presentarán por cáncer mamario y 15% de todas las muertes relacionadas al cáncer serán por cáncer de mama. Muchas mujeres eligen un tratamiento conservador, compuesto por la cirugía seguida por radioterapia adyuvante.

El meta-análisis de Oxford demostró que existe una mejoría en el control local a los 5 años otorgados por la radioterapia adyuvante, lo que tradujo un beneficio en las tasas de supervivencia global a los 15 años. Este beneficio equivale a un aumento absoluto de

5% en la supervivencia global, una tasa similar a algunas terapias adyuvantes de quimioterapia en cáncer de mama. Existe evidencia de la necesidad de dar radioterapia adyuvante después de cirugía conservadora de mama y que su omisión somete a la mujer a altos riesgos de recaída y mortalidad.

También, la radioterapia adyuvante posmastectomía para mujeres con tumores grandes o ganglios linfáticos involucrados ha mejorado el control local y la supervivencia global en las mujeres que la reciben. Actualmente se están investigando otras maneras más fáciles y rápidas para cumplir un curso total de radioterapia para aquellas que necesiten de esta terapia adyuvante.

QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO

Paul Haluska M.D., Ph.D.

Department of Oncology - Hospital Clínica Mayo.

El cáncer de ovario es una enfermedad que lleva el sello de tener una sensibilidad inicial a la quimioterapia basada en Platino, pero últimamente tiene un alto riesgo de recurrencia y de resistencia al Platino que conduce a la muerte por esta enfermedad. Debido a que un gran número de pacientes pueden lograr la remisión, pero ya que la enfermedad microscópica residual sigue siendo la causa de las recurrencias, los ensayos clínicos se han centrado en una

variedad de estrategias para mejorar el efecto antitumoral de la quimioterapia de primera línea.

Estas incluyen añadir agentes adicionales de quimioterapia, aumentar el número de ciclos y la intensidad de la dosis, administrar quimioterapia intraperitoneal y administrar nuevos agentes biológicos que mucho han mejorado la eficacia de la quimioterapia.

Esto ha conducido a mejoras en los resultados cuando el tratamiento se administra por vía intraperitoneal, con una dosis de acuerdo a la densidad o en combinación con Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal antifactor de crecimiento endotelial vascular. Si bien estos tratamientos son prometedores, todavía hay importantes cuestiones de práctica, incluyendo la necesidad de atención especializada para el tratamiento intraperitoneal y los costos del Bevacizumab, que hacen difícil definir un tratamiento actual estándar.

Como la recurrencia del cáncer de ovario es común, las nuevas terapias dirigidas para mejorar los resultados también son de importancia crítica. Los datos clínicos han apoyado los beneficios del tratamiento doble de Platino para los pacientes con cáncer de ovario sensible a este agente. En los EE.UU., las combinaciones aprobadas por la FDA incluyen Paclitaxel en combinación con agentes de Platino y Gemcitabina en combinación con Carboplatino. La prueba del entregupo CALYPSO, que fue reportada recientemente, apoya el uso de Doxorubicina liposomal pegilada en combinación con Carboplatino como una opción de tratamiento adicional. Entre las terapias nuevas y muy prometedoras están los agentes dirigidos a la poli ADP-ribosa polimerasa (PARP). Los

inhibidores de PARP (PARPi) inhiben la capacidad de las células para reparar daños en el ADN que suelen ser arreglados por la vía de reparación por escisión de base.

Debido a que muchos tumores de ovario tienen un déficit en los mecanismos de reparación del ADN que aumentan su dependencia de reparación en base de la escisión, los PARPi han sido sometidos a investigaciones clínicas para el tratamiento del cáncer de ovario. Los PARPi han demostrado actividad antitumoral en los cánceres de ovario con mutaciones del BRCA así como aquellos sin mutaciones del BRCA. Los primeros reportes son prometedores, aunque se requieren investigaciones adicionales al respecto.

Otros estudios sobre la terapia dirigida a los nuevos inhibidores de la Topoisomerasa I y los receptores de Folato también muestran resultados alentadores en pacientes con enfermedad muy refractaria. En conclusión, hemos realizado importantes progresos en el tratamiento del cáncer de ovario con una mayor optimización de la terapia de primera línea y nuevos enfoques para la enfermedad recurrente. Futuras investigaciones clínicas lucen prometedoras y apuntan a mejorar los resultados en el cáncer de ovario.

PET-CT EN ECUADOR

Dra. Elfa Haro Salvatierra.

Jefe de Servicio de Medicina Nuclear.

La Medicina Nuclear en Ecuador está experimentando uno de los momentos más importantes de los últimos tiempos en el área de la salud. En Diciembre del 2008, el Gobierno de la República a través del Ministerio de Salud hace una licitación para la adquisición de un equipo (PET-CT), Ciclotrón y Radiofarmacia, el mismo que fue donado a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer, matriz - Guayaquil. La Tomografía por Emisión de Positrones es la técnica más avanzada en el estudio in vivo de procesos metabólicos. Emplea compuestos biológicamente activos marcados con emisores de positrones, los mismos que luego de administrarse por vía IV, nos permite la obtención de imágenes con información bioquímica y metabólica.

Las principales aplicaciones del PET apuntan a la Oncología, Cardiología y Neurología. Como trazador principal se utiliza Flúor18-desoxiglucosa (F18-FDG) obtenido en un ciclotrón donde se aceleran partículas a las que mediante el empleo de campos eléctricos alternos se les transfiere alta energía, estas partículas colisionan hacia unos blancos ("target") produciéndose una reacción nuclear que da origen a isótopos emisores de positrones: Fluor-18, Nitrógeno-13, Oxígeno-15, Carbono-11, con un período de semidesintegración ultracorto.

La rápida desintegración radiactiva del 18F obtenido, precisa que sea inmediatamente incorporado a la desoxiglucosa mediante una serie de reacciones químicas automatizadas llevadas a cabo en una "cámara caliente" dispuesta al efecto. Una vez inyectada la 18F-FDG, el paciente es colocado en el equipo PET donde dos fotones que son detectados por coincidencia en unos anillos de detectores colocados alrededor del paciente y mediante la utilización de un sistema informático se registran, almacenan, reconstruyen y visualizan las imágenes.

En la actualidad se utilizan cámaras PET híbridas con un sistema CT que nos permite obtener un mapa anatómico sobre el que se superpone la imagen metabólica de la PET. Una vez que la FDG es

transportada dentro de la célula, es fosforilada pero no se incorpora al Ciclo de Krebs (cuya finalidad es producir energía, CO₂ y H₂O), sino que permanece atrapada dentro de la célula. Además su cantidad aumenta progresivamente gracias a la estimulación de la hexoquinasa y la inhibición de la glucosa 6 fosfatasa (que es propia de la célula tumoral).

El paciente debe prepararse principalmente manteniendo un ayuno de 4-6 horas y en casos de diabetes, controlar la glicemia. La duración de la prueba PET-TAC es de aproximadamente 2 horas, considerando previamente el descanso y la preparación del paciente. La distribución normal del trazador, muestra captación en cerebro, corazón, riñones y vejiga urinaria (por excreción del radiofármaco).

Hay que considerar que existen algunos factores fisiológicos o por otras patologías benignas, que pueden dar lugar a imágenes falsos positivas, falsos negativas, que deben considerarse y tener presente a la hora de interpretar las imágenes.

Se han descrito múltiples aplicaciones en Oncología, principalmente en la localización de tumor primario desconocido, estadificación y re-estadificación tumoral, detección de recurrencias tumorales vs. radionecrosis, así como detección de segundo tumor primario (especialmente en cánceres de cabeza de páncreas). Mientras se continúa con la obra de instalación y puesta en marcha, nos encontramos elaborando un sistema de Gestión de la Calidad y Seguridad Radiológica, además del flujograma que se implementará en los procesos de PET-CT.

Creemos que estaremos en capacidad de vender 18F-FDG a los centros que adquieran o posean cámaras PET-CT sin ciclotrón y además es nuestra intención proyectarnos en la atención de pacientes oncológicos y no oncológicos.

INSTRUCCIONES PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA REVISTA “ONCOLOGÍA”

La revista ONCOLOGÍA, órgano oficial de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador (SOLCA), considera para su publicación artículos originales, revisiones, artículos especiales, casos clínicos y cartas al editor. Asimismo, se publicarán los resúmenes de los trabajos seleccionados para su presentación en los diferentes eventos científicos organizados por las sedes nacionales de SOLCA.

Los artículos publicados en ONCOLOGÍA se encuentran resumidos e indexados en Excerpta Medica – EMBASE, Índice Latino Americano, IMBIOMED y CICH – UNAM.

1. Remisión de manuscritos

Los manuscritos pueden remitirse por:

a) Correo electrónico:

revista@solca.med.ec / revistaoncologia@gmail.com

b) Correo convencional:

Revista Oncología
Hospital ION-SOLCA
Av. Pedro J. Menéndez Gilbert
Casilla 5255 ó 3623
Guayaquil – Ecuador

Cuando se envíe el material impreso, debe adjuntarse el CD conteniendo dicho material. Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de ONCOLOGÍA y no podrán ser reproducidos parcial o totalmente sin permiso de la Editorial de la Revista. En caso de publicación del trabajo, el autor cede de forma exclusiva a la Revista los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo. No se aceptarán trabajos publicados anteriormente o presentados al mismo tiempo en otra revista biomédica.

2. Tipos de manuscritos susceptibles de ser publicados

2.1. Editoriales

Salvo excepciones, su redacción se hará por encargo del Comité Editorial sobre un tema de actualidad, que se refiera o no a un artículo que se publique en el mismo número de ONCOLOGÍA. Habitualmente tendrá una extensión de 800 - 1.000 palabras con un máximo de 15 citas bibliográficas. Se prefiere que sólo haya un autor.

2.2. Artículos Originales

Descripción de investigaciones clínicas, experimentales o técnicas que contribuyan a ampliar el conocimiento sobre un tema oncológico. Los artículos originales deberán seguir el formato de Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión. La extensión máxima del texto será de 2.500 palabras con un mínimo de 10 citas bibliográficas y se admitirán hasta 6 figuras o tablas. Es indispensable incluir un resumen estructurado, en español e inglés, con una extensión no superior a las 250 palabras. Tras el resumen se incluirán entre 3 y 8 palabras clave.

2.3. Revisiones

Trabajos de revisión y actualización bibliográfica acerca de temas relacionados con Oncología. La extensión máxima del texto será de 3.500 palabras con un mínimo de 20 citas bibliográficas y se admitirán hasta 6 figuras o tablas. Es indispensable incluir un resumen sin estructurar, en español e inglés, con una extensión no superior a las 150 palabras. Tras el resumen se incluirán entre 3 y 8 palabras clave.

2.4. Artículos especiales

En esta sección se incluirán artículos relacionados con Oncología, que por sus características no puedan considerarse para la sección Originales o Revisiones. La extensión máxima del texto será de 3.500 palabras con un mínimo de 10 citas bibliográficas y se admitirán hasta 6 figuras o tablas. Es indispensable incluir un resumen sin estructurar, en español e inglés, con una extensión no superior a las 150 palabras. Tras el resumen se incluirán entre 3 y 8 palabras clave.

2.5. Casos clínicos

Se dará especial prioridad a aquellos casos en los que la forma de presentación y/o la resolución del caso sea poco frecuente o novedosa. El texto debe contener una breve Introducción, la descripción del Caso Clínico, breve Discusión y Conclusiones. La extensión máxima del texto será 1.000 palabras con un máximo de 15 citas bibliográficas y hasta 3 figuras. Es indispensable incluir un resumen sin estructurar, en español e inglés, con una extensión no superior a las 150 palabras. Tras el resumen se incluirán entre 3 y 5 palabras clave.

2.6. Cartas al Editor

El Comité Editorial anima a los lectores de ONCOLOGÍA a que remitan objeciones o comentarios relativos a artículos publicados recientemente en la Revista y, en algunos casos, sobre artículos relevantes publicados en otras revistas. Esta correspondencia debe contener ideas interesantes y comentarios que siempre estén apoyados por datos y referencias bibliográficas. Todas las cartas serán revisadas por el Comité Editorial y, en caso de ser aceptadas, se publicarán en la Revista. Siempre que sea posible, se publicará simultáneamente la carta con la respuesta de los autores del artículo comentado. La extensión máxima será de 450 palabras. El número máximo de autores será de 4.

3. Preparación del manuscrito

El manuscrito debe contener los siguientes apartados, en páginas separadas:

3.1. Primera página con el título

Esta página debe contener la siguiente información:

- Título, que deberá ser conciso pero informativo.
- Nombre y apellidos, institución y ciudad de los autores.
- Nombre, dirección postal, correo electrónico, teléfono y fax del autor que recibirá la correspondencia.
- Apoyos recibidos para la realización del estudio en forma de becas.
- Señalar si parte de la información del manuscrito fue presentada previamente en un congreso y especificar su nombre, la fecha y el lugar de celebración.
- Incluir el número de palabras del manuscrito, excluyendo la primera página con el título, la bibliografía, figuras y tablas.

3.2. Resumen

Es uno de los apartados más importantes del manuscrito, porque a través de él se obtiene la información básica del estudio en los índices bibliográficos. Debe tener una extensión máxima de 250 palabras, y debe estar estructurado en 4 partes: Introducción, que indicará los objetivos del estudio; Material y métodos, donde se describirán las series de pacientes, el material de laboratorio y otros métodos utilizados, y la naturaleza del estudio (aleatorizado, retrospectivo, experimental, etc.); Resultados, que incluirá los datos fundamentales

con valores numéricos y su significación estadística, y Conclusiones, donde se señalarán de forma sucinta las principales resoluciones del estudio.

En las Revisiones y Artículos especiales, el resumen no debe estar estructurado, pero debe ser igualmente informativo sobre su contenido. Se evitará el uso de abreviaturas en él. En todos los casos, los autores deben incluir asimismo la versión en idioma inglés de su resumen.

Tras el resumen los autores deberán especificar e identificar como tal de 3 a 8 palabras clave que ayudarán a la hora de indexar el artículo en las bases de datos.

3.3. Introducción

Será concisa y directamente relacionada con el trabajo. Debe contener el propósito del trabajo y resumir los fundamentos lógicos para su realización.

3.4. Material y métodos

En el párrafo inicial de la sección de Material y métodos debe constar el tipo de diseño (experimental, clínico, retrospectivo, prospectivo, observacional, ensayo clínico, controlado o no, etc.) y ámbito del estudio (multicéntrico o no, tipo de centro, etc.).

Se identificarán los métodos y los procedimientos utilizados con detalle suficiente para permitir a otros investigadores reproducir la investigación. En los ensayos clínicos, se detallará el método de aleatorización. En el análisis estadístico se debe explicar la metodología utilizada.

3.5. Resultados

Relatan, no interpretan, las observaciones efectuadas con el Material y métodos empleados. Estos datos se presentarán en una **secuencia lógica** y pueden expresarse con detalle en el texto o bien en forma de tablas y figuras, pero no de forma repetida en el texto los datos de las tablas o figuras.

3.6. Discusión

El autor o autores intentarán ofrecer sus propias opiniones sobre el tema sin repetir con detalle datos aportados en la Introducción o los Resultados. Es importante establecer el significado y aplicación práctica de los resultados, así como la relación con publicaciones similares. Hay que poner énfasis en los aspectos novedosos e importantes del estudio y en las conclusiones que se obtienen.

3.7. Conclusiones

Deben ser expresadas de forma clara y concisa.

3.8. Referencias bibliográficas

Se presentarán en números arábigos según el orden de aparición en el texto. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en número superíndice.

3.9. Tablas

Cada una de las tablas se presentará al final del manuscrito, después de la bibliografía, en una hoja que incluirá:

- a) numeración de la tabla según su orden de aparición en el texto, también con números arábigos, pero no secuencial con la numeración de las figuras;
- b) enunciado (título) correspondiente. Se procurará que sean claras y sin rectificaciones. Las siglas y abreviaturas se acompañan siempre de una nota explicativa al pie.

3.10. Figuras

Se considerarán figuras las fotografías, gráficos de datos y esquemas. Cada una irá en un archivo aparte preferiblemente en formato JPG o TIFF.

Las fotografías, esquemas y gráficas irán numeradas de manera correlativa y conjunta como figuras. Se debe

incluir los pies de figura, en una página aparte, al final del manuscrito, tras la bibliografía o tras las tablas, si las hubiera, con la numeración arábica que corresponda a la figura.

4. Presentación de las citas bibliográficas

4.1. Artículo de revista

Apellido e iniciales de nombre separados por comas. Se citarán todos los autores si son 6 o menos de 6, colocando solamente una coma entre ellos, y un punto tras el último autor; si son 7 o más, relacionar sólo los 6 primeros y se añadirá la expresión et al. A continuación se incluye el título del trabajo en el idioma original y un punto al final, abreviatura del nombre de la revista, seguido también de punto, año de publicación seguido de punto y coma, número de volumen tras lo cual se pondrán dos puntos, y páginas primera y última del trabajo, separadas por un guión.

4.1.1. Cita de un artículo con menos de 6 autores:

Armendáriz-Rubio P, De Miguel Velasco M, Ortiz Hurtado H. Comparación de colostomías e ileostomías como estomas derivativos tras resección anterior baja. Cir Esp. 2007;81:115-20.

4.1.1. Cita de un artículo con más de 6 autores:

Bujalance Cabrera FM, Herrera Merino N, Salvador Fernández M, Escudero Escudero J, Sierra Ortega MA, Oliva Díaz C, et al. Tratamiento quirúrgico de la peritonitis. Cir Esp. 2007;81:139-43.

4.2. Libro y capítulos de libro

4.2.1. Cita de un libro completo:

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

4.2.2. Cita de un capítulo de un libro:

Weibel ER. The structural basis of lung function. En: West JB, editor. Respiratory physiology: people and ideas. New York: Oxford University Press; 1996; p. 3-46.

4.3. Documentos en formato electrónico

4.3.1. Artículo estándar en formato electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [revista electrónica] 1995;1 [consultado 05-06-1996]: Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

4.3.2. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

4.3.3. Sitio en internet (página)

Cancer-Pain.org [página en internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [actualizada 16 Mayo 2002; citada 9 Jul 2002]. Disponible en: <http://www.cancer-pain.org/>.

4.4. Otros materiales publicados

4.4.1. Libro de resúmenes de congreso (Conference proceedings)

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

Ejemplos de formas correctas de citas bibliográficas están disponibles en:

<http://www.solca.med.ec/htm/RevistaOncologia.html>

5. Revisión de los manuscritos

Todos los trabajos remitidos son sometidos a un proceso de revisión anónima por parejas. El trabajo es enviado a dos revisores independientemente, los cuales evalúan el trabajo según una serie de parámetros (interés científico del tema, rigurosidad y claridad en la presentación de la información, metodología aplicada de acuerdo a los objetivos planteados, redacción acorde a las instrucciones, etc) y emiten un informe al editor de la revista. Con el fin de evitar sesgos en la evaluación, los revisores reciben el trabajo omitiendo los nombres de los autores. El editor, en base a los informes de los revisores, comunica por escrito a los autores las observaciones y sugerencias de cambios (si las hubiere), con el fin de mejorar la calidad del trabajo, tanto en la forma como en el contenido.