

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

VOLUMEN 3, No. 2 ABRIL - JUNIO 2004

ISSN :1665-9201

EDITORIAL

La práctica oncológica basada en evidencias

F Ochoa Carrillo

CARTA AL DIRECTOR

La nueva clasificación del TNM en cáncer de mama del AJCC: lo no factible de aplicar en nuestro medio

G. Hurtado Estrada, H. Miranda Hernández, E. Sánchez Forgach, J.N. Mares Corona, J.F. González Parra y R. Villalón Calderón

ARTÍCULOS ORIGINALES

Análisis comparativo de resultados en procedimientos básicos de reproducción asistida. Inseminación heteróloga vs homóloga. ¿Existen diferencias?

A. Góngora Rodríguez y G. Capilla González

Péptidos sintéticos de dominios funcionales del receptor de estrógeno humano para la producción de anticuerpos policlonales y monoclonales

C.Ma. Pereda Meira, H.Ma. Rodríguez Montero, R.I. Alvarez Goyanes, G. Pérez Tenorio, M. Orozco López, M.A. Fernández, X. Escobar Pérez, R. Camacho Rodríguez y T. Pons Hernández

Factores de pronóstico en cáncer de mama

G. Hurtado Estrada, E. Sánchez Forgach, H. Miranda Hernández, J.N. Mares Corona, E. Medina Villaseñor, B.I. Grifaldo Maldonado y J. F. González Parra

Tratamiento del osteosarcoma: experiencia de 10 años en el Hospital General de México

R. Martínez Macías, S.A. Arizmendi Issasi, E. Flores Vázquez, R. Barra Martínez, L. Díaz Rodríguez y J.M. de la Garza

Manejo nutricional de pacientes con cáncer de cabeza y cuello

C.J. Meijerink Una y F.J. Ochoa Carrillo

ARTÍCULOS DE REFERENCIA

Tumor del estroma gastrointestinal y disfagia. Presentación de un caso

A. Beltrán Rodríguez, R. Martínez Macías, I. Pacheco Álvarez y S. Arizmendi Issasi

Tumor carcinoide sincrónico del intestino medio

E.A. Medina Villaseñor, R. Martínez Macías, L.R. Díaz Rodríguez, R. Barra Martínez, M. de la Garza, R.A. Ybarra Yee y E. Neyra Ortíz

Premio Nacional en Oncología 2004 "Dr. Guillermo Montaña Islas"

Premio Nacional de Investigación en Oncología 2004

www.smeo.org.mx



SMeO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.



**MESA DIRECTIVA
2004-2005**

DR. FRANCISCO JAVIER OCHOA CARRILLO
Presidente

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL
Vicepresidente

DR. ADOLFO FUENTES ALBURO
Secretario

DR. HÉCTOR ACOSTA MONDRAGÓN
Tesorero

DRA. PATRICIA CORTÉS ESTEBAN
DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS
DR. ROGELIO MARTÍNEZ MACIAS
Vocales

DR. JORGE MARTÍNEZ CEDILLO
Coordinador de capítulos

DR. EDUARDO ARANA RIVERA
DR. FRANCISCO TENORIO GONZÁLEZ
Consejeros

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA (GAMO)

Publicación oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología
Abril - Junio 2004, Vol. 3 No. 2

EDITORA EN JEFE:

Dra. Ma. Guadalupe Cervantes Sánchez
Jefa de Oncología Clínica, Centro Médico "20 de Noviembre" ISSSTE, México, DF

EDITORES ASOCIADOS

DR. FRANCISCO OCHOA CARRILLO
Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
Jefe de la División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos, CMN "20 de Noviembre", ISSSTE

DR. JUAN RAMÓN AYALA HERNÁNDEZ
Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. HUGO FEDERICO RIVERA MÁRQUEZ
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. EDUARDO ARANA RIVERA
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

DR. ARMANDO MARTÍNEZ AVALOS
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

DRA. ROCIO CÁRDENAS CARDOS
Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT
Director General del Instituto Nacional de Cancerología

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ
Coordinador del Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

DR. ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA
Profesor titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

DR. RAÚL CASTELLANOS ALEJANDRE
Jefe de Especialidad de Oncología, Hospital Central Norte de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos

DR. ROLANDO OCAMPOLEROYAL
Presidente del Consejo Mexicano de Oncología

DR. VÍCTOR LIRA PUERTO
Asesor del Consejo Mexicano de Oncología

DRA. DOLORES GALLARDO RINCÓN
Subdirectora médica de la División de Medicina Interna, Instituto Nacional de Cancerología

COMITÉ EDITORIAL

DR. SALVADOR ALVARADO AGUILAR
Psico-oncología

DR. HUMBERTO ARENAS MARQUEZ
Apoyo nutrición

DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ
Sarcomas y partes blandas y óseas

DR. EDUARDO CERVERA CEBALLOS
Leucemias agudas y crónicas y mieloma múltiple

DRA. MA. ELENA CRUZ RAMOS
Prótesis maxilofacial

DR. JOSÉ FRANCISCO GALLEGOS HERNÁNDEZ
Tumores de cabeza y cuello

DR. MARCOS GUTIÉRREZ DE LA BARRERA
Biología molecular

DR. MIGUEL ÁNGEL JIMÉNEZ RÍOS
Tumores urológicos

DR. JAVIER KELLY GARCÍA
Tumores de tórax y mediastino

DR. PEDRO LUNA PÉREZ
Tumores de colon, recto y ano

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAÍD
Piel y melanoma

DRA. AIDA MOTA CARCÍA
Radioterapia

DR. ALFONSO JORGE OJEDA ORTIZ
Colposcopia

DRA. MARICRUZ PÉREZ AMADOR DEL CUETO
Bioética

DRA. ASTRID RASMUSSEN ALMARAZ
Genética clínica y consejo genético

DR. JOSÉ RUANO AGUILAR
Oncología pediátrica

DR. FRANCISCO SANDOVAL GUERRERO
Tumores mamarios

DR. ERIC SANTAMARÍA LINARES
Cirugía reconstructiva oncológica

DR. JUAN ALEJANDRO SILVA
Oncología médica

DR. PEDRO SOBREVILLA CALVO
Linfomas

DR. GILBERTO SOLORZA LUNA
Tumores ginecológicos

DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES
Cuidados paliativos y control del dolor

DR. SERGIO TORRES VARGAS
Tubo digestivo alto y hepatobiliopancreático

DRA. SILVIA VIDAL MILLÁN
Genética clínica y consejo genético



Editado por:
**MASSON DOYMA
MÉXICO**

Santander No. 93, Col. San José Insurgentes
03920 México, DF
Tels. 5563-0036 5598-6713

Director General:
Dr. Marco Antonio Tovar Sosa

Ejecutivo de Ventas:
José J. Sosa Gutiérrez

Producción:
Martha García Lomelí

Dirigida a:

Especialistas en oncología y miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología

Suscripción \$ 800.00

Registro No. 04-2003-090317145700-102

Periodicidad

Cuatro números al año

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
TUXPAN 59 PH, COL. ROMA MÉXICO, D.F., C.P. 06760
TEL. 55 74 14 54 FAX 55 84 12 73 smeo@infosel.net.mx
www.smeo.org.mx

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



SM_eO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

VOLUMEN 3, No. 2 ABRIL - JUNIO 2004

ISSN: 1665-92014

EDITORIAL

- La práctica oncológica basada en evidencias** 9
Francisco Ochoa Carrillo

CARTA AL DIRECTOR

- La nueva clasificación del TNM en cáncer de mama del AJCC: lo no factible de aplicar en nuestro medio** 13
Gabino Hurtado Estrada, Hernando Miranda Hernández, Ernesto Sánchez Forgach, José Noé Mares Corona, Juan Francisco González Parra, Roberto Villalón Calderón

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Análisis comparativo de resultados en procedimientos básicos de reproducción asistida. Inseminación heteróloga vs homóloga. ¿Existen diferencias?** 17
Alfredo Góngora Rodríguez, Gabriela Capilla González

- Péptidos sintéticos de dominios funcionales del receptor de estrógeno humano para la producción de anticuerpos policlonales y monoclonales** 21
Celia María Pereda Meira, Hilda María Rodríguez Montero, Rosa Irene Álvarez Goyanes, Gizeh Pérez Tenorio, Maybi Orozco López, Mauro Alfonso Fernández, Xiomara Escobar Pérez, Rolando Camacho Rodríguez, Tirso Pons Hernández

- Factores de pronóstico en cáncer de mama** 28
Gabino Hurtado Estrada, Ernesto Sánchez Forgach, Hernando Miranda Hernández, José Noé Mares Corona, Efraín Medina Villaseñor, Bruno Iván Grifaldo Maldonado, Juan Francisco González Parra

- Tratamiento del osteosarcoma: experiencia de 10 años en el Hospital General de México** 33
Rogelio Martínez Macías, Sergio A. Arizmendi Issasi, Fabiola Flores Vázquez, Rosalba Barra Martínez, Luis Díaz Rodríguez, José M. de la Garza

- Manejo nutricional de pacientes con cáncer de cabeza y cuello** 36
Christina Jeannette Meijerink Una, Francisco Javier Ochoa Carrillo

ARTÍCULOS DE REFERENCIA

- Tumor del estroma gastrointestinal y disfagia. Presentación de un caso** 43
Antonio Beltrán Rodríguez, Rogelio Martínez Macías, Isabel Pacheco Álvarez, Sergio Arizmendi Issasi

- Tumor carcinoide sincrónico del intestino medio** 46
Efraín A. Medina Villaseñor, Rogelio Martínez Macías, Luis R. Díaz Rodríguez, Rosalva Barra Martínez, Mario de la Garza, Ricardo Alberto Ybarra Yee, Elvia Neyra Ortíz

- Premio Nacional en Oncología 2004 "Dr. Guillermo Montaña Islas"** 50

- Premio Nacional de Investigación en Oncología 2004** 51

La práctica oncológica basada en evidencias

La experiencia muestra que algunos oncólogos tienen talento para la práctica clínica de la medicina que parece surgir de manera natural; otros parecen tenerlo como educadores y otros más para el ejercicio de la investigación. Independientemente de sus capacidades, el médico cada día enfrenta un mayor reto intelectual porque la sociedad le exige tener trato humano, atención esmerada, preocupación por el enfermo en todas las facetas y que se mantenga actualizado en los avances de la biomédica que son relevantes para ofrecer mejor atención diagnóstica y terapéutica. Además se espera que de alguna manera mágica, que no se enseña en las facultades de medicina, el encuentro entre el médico y el paciente tenga como fruto la decisión más apropiada para el enfermo con pocas o nulas reacciones adversas y con el menor costo, que no es la mayor de las veces en el campo de la Oncología.

A los oncólogos, como a los médicos en general, se nos ha enseñado a curar, no a analizar críticamente las publicaciones médicas, y hoy día, dicha tarea juega un papel cada vez más importante y difícil en la práctica.

El enorme caudal de evidencia científica se enfrenta de manera cotidiana a que una cantidad significativa es irrelevante para las decisiones clínicas, obstaculiza en vez de ayudar y maximiza la eficiencia con que los oncólogos con recursos limitados, y cada vez mayor demanda asistencial y administrativa, atiende a la población que padece algún mal.

Algunas decisiones de manejo se fundamentan en lo aprendido durante la residencia, en base a experiencias del maestro, alumno, colegas o industria farmacéutica, y se deja a un lado los estudios de investigación.

Los oncólogos debemos redoblar nuestros esfuerzos para crear y desarrollar habilidades que nos permitan encontrar nuevos tipos de evidencia útil y real, distinguir información irrelevante para saber cómo utilizar la gran cantidad de conocimientos producidos a nivel mundial y ponerlos en práctica de acuerdo a cada uno de los pacientes.

En los últimos años ha surgido un paradigma: se espera una medicina basada en evidencias (MBE) que subsane las fallas, estimule el estudio de la problemática mencionada, estudie, aprenda y practique la medicina.

La MBE fue creada entre los años 1970 y 1980 por la *Mc Master University School of Medicine*, en Hamilton Ontario, Canadá y ha sido definida como la integración de la mejor evidencia obtenida de la investigación, con la experiencia clínica y los valores personales del paciente.^{1,2}

Lo anterior debe provocar un cambio de actitud en el ejercicio de la práctica clínica ya que:

1. En los últimos años se han generado nuevos tipos de evidencias científicas, que crean cambios importantes en la

manera como se trata y estudia a los enfermos. Los ensayos clínicos con testigos y al azar han modificado de forma sustancial el estándar al que se sujeta la evidencia para utilizar alguna intervención en la práctica diagnóstica o terapéutica. Los metanálisis permiten obtener conclusiones cada vez más firmes.^{3,6}

2. A pesar de que es necesario tener nuevas evidencias, en la práctica diaria sólo el 30% de las necesidades de información de los clínicos son satisfechas.⁴

3. El conocimiento actualizado se deteriora con el tiempo en una porción importante de la población médica.⁵

4. Los programas de educación médica continua tradicional parecen no mejorar la actuación clínica. La brecha entre la producción de investigación clínica y su interiorización, así como su aplicación por parte de la mayoría de los médicos, constituye uno de los problemas más importantes que afronta la medicina en la actualidad.⁶

5. Se ha evidenciado que el enfoque sistematizado de la MBE conserva actualizados a los médicos en las áreas clínicas relevantes para su práctica profesional.⁷

La MBE como nuevo modelo, en la práctica y aprendizaje de la medicina, ofrece una nueva perspectiva para la toma de decisiones relacionadas con la salud, tanto a nivel individual como a nivel poblacional con el objeto de ofrecer al paciente y a la sociedad atención de excelente calidad con las estrategias sanitarias más eficaces de acuerdo a los recursos disponibles.

Referencias

- Guyatt GH, Rennie D. User's guides to the medical literature, *JAMA* 1993;270:2096-2097.
- Guyatt GH, et al. User's guides to the medical literature II. How to use an article about therapy or prevention. Are the results of the study valid? *JAMA* 1993;270:2598-2601.
- Haynes RB, Hayward RS, Lomas J. Bridges between health care research evidence and clinical practice. *J Am Med Informatics Assoc.* 1995;2:342-350.
- Oxman AD, et al. User's guides to the medical literature I. How to get started. *JAMA* 1993;270:2093-2095.
- Hedl DM. Clinical decision making from theory to practice. Anatomy of a decision. *JAMA* 1990;263:441-443.
- Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical Experts. *JAMA* 1992;268:240-248.
- Browman GP, Levine MN, Mohide EA, Hayward RSA, Pritchard KI, Gafni A, Laupacis A. The practice guidelines development cycle: A conceptual tool for practice guidelines development and implementation. *J Clin Oncol* 1995;13:502-512.

FRANCISCO JAVIER OCHOA CARRILLO
Cirujano oncólogo, división de cirugía,
Instituto Nacional de Cancerología.

Solicitud de sobretiros: Av. San Fernando # 22, Col.
Sección XVI, Delegación Tlalpan, México, D.F., 14080 México
Email: gpooncol@prodigy.net.mx

La nueva clasificación del TNM en cáncer de mama del AJCC: lo no factible de aplicar en nuestro medio

Gabino Hurtado Estrada, Hernando Miranda Hernández, Ernesto Sánchez Forgach, José Noé Mares Corona, Juan Francisco González Parra, Roberto Villalón Calderón

Servicio de tumores mamarios, Hospital General de México, OD

Hace un año, en enero del 2003, se inició la aplicación del nuevo sistema estadístico del Comité Conjunto Norteamericano del Cáncer (AJCC), quien tres años antes había encomendado a un panel de expertos redactar una propuesta para modernizar el sistema estadístico de cáncer de mama. El texto fue publicado en marzo del 2002 y su aplicación es motivo de controversia. En esta revisión se hacen comentarios sobre la no aplicabilidad de este método en nuestro medio.

Primero, es necesario cuestionarse ¿qué tan imprescindible era un nuevo sistema estadístico? Debemos recordar que este método ayuda a definir la extensión de la enfermedad, suponer un pronóstico y manejarla para uniformar criterios que permitan alcanzar el consenso de los estándares diagnósticos y terapéuticos, tomando como base la evidencia científica. También proporciona información útil sobre epidemiología e informa sobre los resultados de las intervenciones, lo que permite tomar decisiones en beneficio de la salud.

Las nuevas técnicas en diagnóstico de cáncer de mama y para el manejo del mismo (ganglio centinela, mamografía de escrutinio, PCR e inmunohistoquímica) han puesto en evidencia la debilidad del sistema antiguo, y en consecuencia, respaldan el reciente.

A partir de la nueva práctica, han surgido conceptos como el de micro metástasis y células tumorales aisladas. Ahora se define micro metástasis como lesiones de 0.2 a 2 mm de diámetro y las técnicas de biología molecular pueden detectar estas lesiones, aun cuando el conocimiento de la relevancia en la práctica clínica es todavía incompleto, pues poco se sabe del potencial de evolución clínica y de la sensibilidad al tratamiento de dichas ideas. Ahora, debemos esperar la evaluación de los conceptos actuales y anteriores y consideramos que hace falta tiempo para hacerlos válidos.

En este apartado, el Comité asignó límites al concepto de micro metástasis, lo que dio origen al pN1mic, pero generó arbitrariedad y dificultad. En el caso del compromiso ganglionar detectado por PCR o inmunomarcación se asignaron subclasificaciones, como se ve el pN0. En este caso el Comité tendría que definir la positividad de la axila según el método utilizado y para ello debe tomar en cuenta la técnica de ganglio centinela, que es la más utilizada porque detecta entre 15 y 30% de las metástasis en ganglios considerados

negativos por la técnica convencional de hematoxilina-eosina.

El compromiso ganglionar está definido y los adelantos de la tecnología han permitido cambios, quedando de la siguiente manera:

- El compromiso ganglionar de la mamaria interna, si es microscópico y detectado por técnica de ganglio centinela, será manejado como N1.

- Si es macroscópico o visible por imágenes (excepto la linfocintografía) y no existen metástasis axilares, será denominado N2.

- Si hay metástasis axilares en presencia de compromiso macroscópico mamario interno será N3.

- El compromiso supraclavicular que era denominado M1 ha sido reclasificado como N3 y se ha definido el estadio IIIC (cualquier T, N3, M0) que es el mayor cambio de dicho sistema de estadificación.

Cabe aclarar que el Comité sólo tomó en cuenta el valor para el número de ganglios positivos, ya que es por todos conocido que el pronóstico es más sombrío cuando hay mayor cantidad de ellos. En el sistema anterior se clasificaba de igual manera tuviese uno o diez ganglios positivos.

De un solo concepto basado en evidencias, se abren nuevos como el pN1, uno a tres ganglios positivos; pN2, de cuatro a nueve y pN3 con 10 o más ganglios con su correspondiente división de acuerdo a la región afectada.

También se abre el concepto de ganglios infraclaviculares debido a la disponibilidad de la mamografía para detectar estos ganglios ubicados al margen interno del pectoral menor, de los cuales ya se ha corroborado su mal pronóstico en el carcinoma localmente avanzado y reclasificarles como pN3a. En este punto, cabe aclarar que no todos utilizan ecografía en la región infraclavicular en la estadificación y no existe demasiada información sobre el nivel axilar afectado en los informes patológicos sistemáticos, lo que puede indicar una falta de comunicación entre el cirujano y el patólogo, ya que ahora tenemos que estar conscientes de que no existen, al menos en Latinoamérica, ecógrafos adiestrados en la búsqueda intencional de dichos ganglios, por lo que se observan dificultades en este campo.

El concepto de ganglio supraclavicular tomó fuerza en el estudio del MD Anderson, en el cual se reclasifican los ganglios supraclaviculares como N3C y no como M1. Lo an-

terior se apoyó en la posible supervivencia a largo plazo de mujeres con afectación supraclavicular homolateral, además de ser una enfermedad locorregionalmente avanzada, como metástasis y de esta forma no ofrecer manejo.

Al valorar los ganglios de la cadena mamaria interna consideramos que el Comité, al definir el estado axilar, determina la forma en que se clasifica la afectación mamaria interna al ser un indicador dependiente de otros grupos ganglionares y que si ambos grupos son positivos el pronóstico es más sombrío.

Asimismo, podemos analizar la escasa aplicación de la nueva clasificación del AJCC para cáncer de mama en nuestro medio a pesar de que se ha implementado la técnica de PCR y ganglio centinela. Consideramos que su cambio es sólo la nueva creación del apartado IIIC, ya definido con anterioridad, y no podemos pasar por alto la continuación de conceptos ya comprobados como el grado histológico, fácil de realizar, disponible, de bajo costo y con evidencias consistentes sobre su importancia, a pesar de que el comité no lo acepte.

Posiblemente en un futuro no muy lejano deberán ser incluidos varios marcadores, ya que la evidencia ha demostrado su utilidad, como es el caso de Her 2- neu, P 53, Ki 67, ploidia, etc, para los cuales se han implementado tecnologías cada vez más accesibles en los países de tercer mundo como el nuestro.

A la conclusión que llegamos es que esta nueva clasificación puede ser aplicable, con sus debidas modificaciones en nuestro medio y con nuestros recursos disponibles, ya que a pesar de estar en un centro de tercer nivel es difícil aplicarla; sin embargo, es importante que nuestra mente esté abierta y pongamos todo de nuestra parte y dejar que el tiempo haga lo suyo y quizás nos dé la razón. Sólo el futuro ofrecerá la respuesta como la ha dado con las anteriores clasificaciones.

Análisis comparativo de resultados en procedimientos básicos de reproducción asistida. Inseminación heteróloga vs homóloga. ¿Existen diferencias?

Alfredo Góngora Rodríguez* Gabriela Capilla González**

*Director Médico ** Jefe del laboratorio de Criopreservación, Centro de Fertilidad Humana
Email: dr_gongora@hotmail.com

El presente trabajo, muestra que el uso de espermatozoides congelados en terapias de reproducción asistida de baja complejidad (inseminación artificial) es una excelente alternativa en pacientes que han sido sometidos a quimioterapia o radioterapia, ya que en muchos de estos casos, se produce una alteración irreversible en la producción espermática. Por ello, la importancia de mostrar que los resultados del análisis son muy alentadores para estos pacientes.

Resumen

El presente trabajo pretende demostrar que la donación espermática (inseminación heteróloga) es una alternativa confiable porque ofrece notables resultados en comparación con la aplicación de muestras espermáticas de mala calidad (inseminación homóloga) para procedimientos básicos de reproducción asistida (inseminación intrauterina). En la casuística presentada, el índice de tasa de embarazo se duplicó entre ambos procedimientos, a favor de la aplicación de muestras en donación (banco de semen).

Palabras clave: inseminación artificial, criopreservación, homóloga, heteróloga.

Summary

The present work pretends to demonstrate that the spermatic donors alternative (heterologous insemination), is a very trustful choice and offer notable results comparing it to the application of low standard spermatic samples (homologous insemination) for basic procedures of assistance reproduction (intrauterine insemination). In the casuistic presented, the pregnancy rate had doubled between both procedures, in favor to the application of the sperm samples (sperm bank).

Key words: insemination artificial, cryopreservation, homologous, heterologous.

Objetivo

La finalidad de este trabajo fue demostrar que de acuerdo a los resultados estadísticos obtenidos, la opción de utilizar espermatozoides donados y congelados en bancos de semen es una mejor alternativa que utilizar muestras espermáticas frescas de mala calidad (con alteraciones espermáticas diversas) en tratamientos de reproducción asistida de baja complejidad, como sería la inseminación intrauterina.

Introducción

El estudio de la pareja estéril es sometido a revisión de forma continua, ya que los avances que se producen en materia de reproducción asistida, permiten tener mejores alternativas, así como la necesidad de una adecuada selección de casos para

obtener mejores resultados.

Es bien sabido que los porcentajes que se manejan, hoy día, son alarmantes, ya que se calcula que el 15% de las parejas constituidas tendrán un problema de infertilidad. También es conocido, que entre los integrantes de la pareja los porcentajes son compartidos. Sin embargo, cabe destacar, la imperiosa necesidad que tiene los pacientes oncológicos de tener mayores alternativas postratamiento, es decir, que los avances tecnológicos les proporcionen una esperanza de vida, por la alternativa reproductiva que la criopreservación espermática les ofrece. Diversos trabajos² destacan la importancia de criopreservar semen con la finalidad de no limitar estos aspectos, ya que si bien las alternativas terapéuticas han alcanzado un exitoso desarrollo, también habrá tratamientos de

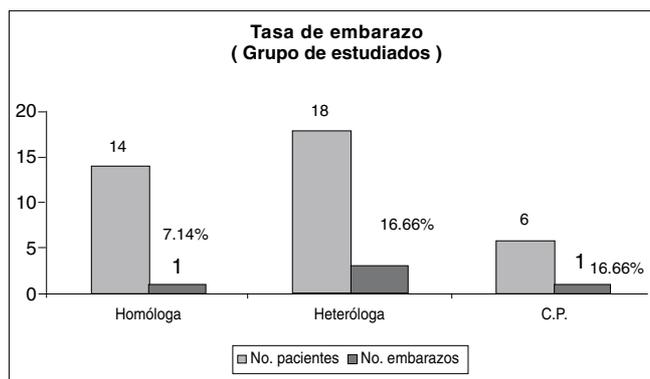


Figura 1. Estudio comparativo para tasa de embarazo en IIU homóloga vs. heterólogo

Cuadro 1. Factor etiológico masculino vs. IIU homóloga

INSEMINACIÓN HOMÓLOGA		
Núm. de casos	Factor femenino	Factor masculino
1	Normal	Alta viscosidad
2	Disfunción ovulatoria / CP no exitoso	Normal
3	Preselección sexo masculino	Normal
4	Disfunción ovulatoria / SOP	Alta viscosidad
5	CP no exitoso/ Edad (> 40 años)	Normal
6	SOP	Oligoastenozoospermia intensa
7	CP no exitoso/ Edad	Normal
8	CP no exitoso	Normal
9	CP no exitoso	Normal
10	Disminución de la permeabilidad tubárica	Agglutinación espermática alta
11	Hiperprolactinemia / anovulación	Oligoastenozoospermia intensa/ Hipospermia
12	CP no exitoso	Normal
13	Anovulación	Astenozoospermia / Hipospermia
14	Edad	Oligoastenozoospermia moderada

menor complejidad que resolverán problemas agregados al padecimiento existente.

Algunos trabajos como los de Shinohara y colaboradores³ hablan de la protección a la fertilidad de pacientes puberales, donde se exponen terapias de criopreservación de tejido testicular para su posterior uso. Esto, podría representar una alternativa, en un futuro no lejano, en cuanto a tecnología molecular se refiere.

Autores como Ursula Res y colaboradores⁴ hablan de la congelación de tejido testicular y terapias de inyección intracitoplasmática en el futuro y ofrecen resultados alentadores en cuanto a tasa de embarazo. Sin embargo, sugieren cariotipo previo del paciente para descartar la posibilidad de microdeleciones del cromosoma Y.

La experiencia demuestra que las muestras espermáticas pueden permanecer criopreservadas por largos periodos, sin

gran afectación a la mismas y debemos estar conscientes de la cantidad de factores que se involucran en ello; sin embargo, en la experiencia del banco de semen y en las muestras criopreservadas de pacientes oncológicos previas a terapias de quimioterapia o radioterapia, se han obtenido buenos resultados. Las muestras con adecuado protocolo de congelación, tendrán una buena tasa de sobrevivencia a la descongelación, y de esta forma pueden ser utilizadas en terapias de reproducción asistida de baja complejidad (inseminación intrauterina), FIVTE, ICSI.⁵

A través de un cuidadoso y detallado estudio, hemos concluido que en esquemas de reproducción asistida básica (inseminación intrauterina) el uso de esperma congelado¹⁻² en bancos de semen, ofrece mejores resultados que la aplicación de muestras espermáticas frescas de baja calidad, en cuanto a tasa de embarazo se refiere.

Hay numerosos cuestionamientos sobre el uso de esperma congelado en tratamientos reproductivos. Existen vertientes que sostienen que su uso disminuiría de forma considerable la tasa de resultados, ya que, en opinión de algunos investigadores, sufren una disminución gradual de la movilidad espermática por haber permanecido en estado de congelación. Sin embargo, nuestro grupo a través de algunos trabajos² ha confirmado que esta idea es errónea y será de trascendental importancia la experiencia del personal y del método de congelación a elegir para poder sostener este criterio.

El estudio comparativo realizado es considerado de gran interés porque en la mayoría de los casos el varón considera que, a pesar de tener muestras espermáticas de baja calidad, la posibilidad de obtener un embarazo es alta.

En la concentración de datos obtenidos de las pacientes, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: edad, años de infertilidad, número de intentos, protocolo de inducción de ovulación (dosis y alternativa farmacológica), medición ovárica bilateral y respuesta folicular, etiología masculina o femenina, tipo de inseminación artificial, datos de muestras espermáticas pre y poscapacitación, informe de complicaciones durante la inducción o posteriores, y resolución obstétrica.

Técnica de criopreservación espermática

Posterior a la eliminación del plasma seminal fue adicionado, gota a gota, el crioprotector (Irvine Scientific, Santa Ana, CA.; TEST Yolk suplementado con glicerol 7.4%). Cada 10 minutos, se repitió la técnica combinando la muestra seminal hasta conseguir el efecto deseado y una vez obtenido el volumen, las muestras espermáticas analizadas se dejaron a temperatura ambiente por un lapso de 10 a 15 minutos y después fueron expuestas a vapor en nitrógeno líquido por 30 minutos, llevando a cabo la inmersión en este gas.

Procedimiento de descongelación de las muestras

Las muestras espermáticas permanecieron en un tanque seco

Cuadro 2. Factor etiológico masculino vs. IIU heteróloga

INSEMINACIÓN HETERÓLOGA		
Núm. de casos	Factor femenino	Factor masculino
1	OTB izquierda	Soltera / Donador externo
2	SDP	Azoospermia
3	SDP	Azoospermia
4	SDP	Azoospermia / vasectomía
5	SDP	Azoospermia
6	SDP	Soltera
7	SDP	Oligozoospermia intensa
8	SDP	Azoospermia
9	Disminución de permeabilidad tubárica bilateral	Oligoastenozoospermia intensa
10	SDP	Azoospermia / vasectomía
11	SDP	Soltera
12	SDP	Azoospermia
13	Factor cervical	Azoospermia / vasectomía
14	SDP	Soltera
15	SDP	Azoospermia
16	SDP	Azoospermia
17	SDP	Azoospermia
18	SDP	Azoospermia

* SDP (sin datos patológicos)

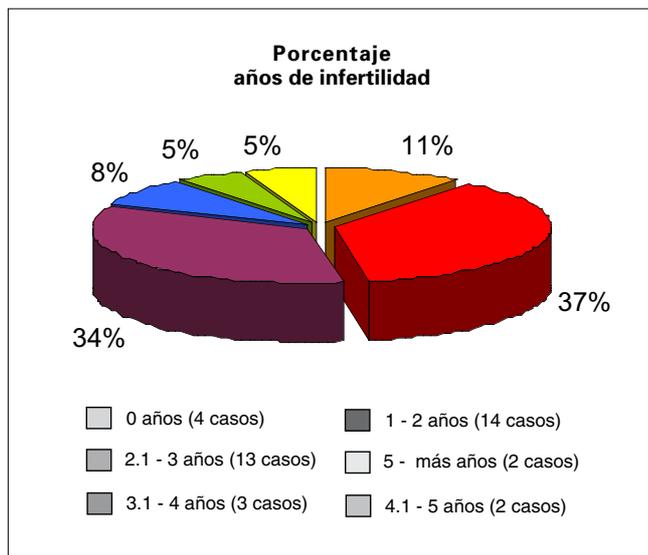


Figura 2. Análisis casuístico en años de infertilidad conyugal

con nitrógeno líquido a una temperatura de -196°C . Las seleccionadas fueron expuestas durante 10 segundos a temperatura ambiente ($25 \pm 2^{\circ}\text{C}$) y luego se sumergieron en baño maría a temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ por un lapso de 15 a 20 minutos.

Cada muestra fue mezclada con una pipeta estéril y se colocaron 10 μL en la cámara de Makler. Se esperó entre 2 y 3

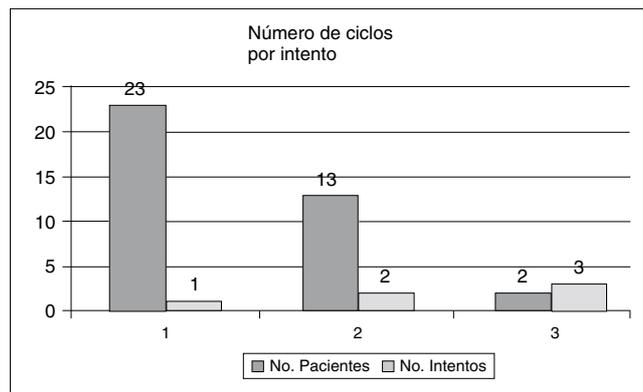


Figura 3. Ciclos para IIU conyugal (n = intentos)

minutos para estabilizar la temperatura y realizar la lectura del conteo espermático, así como para valorar la movilidad.

Material y métodos

La casuística se integró con 38 pacientes mujeres, en quienes se llevaron a cabo un total de 53 ciclos utilizando esquemas individuales de inducción de ovulación. Se trataron por inseminación homóloga a 14 pacientes que representaban el 42% del global de pacientes estudiadas; por inseminación heteróloga a 18 casos (58%) y seis parejas que concluyeron su tratamiento por coito programado. Todas ellas fueron divididas en tres grupos de acuerdo a resultados sobre tasa de embarazo (ver figura 1).

El primer grupo requirió inseminación homóloga. La etiología más observada fue de alteraciones espermáticas diversas (oligozoospermia, astenozoospermia, hipospermia), aumento en la viscosidad de la muestra y aglutinación en la misma (ver cuadro 1).

Cuando la propuesta fue inseminación con donador (grupo dos), la etiología, en la mayoría de los casos, fue la azoospermia, también para el tratamiento de mujeres solteras (ver cuadro 2).

El promedio de años de infertilidad en los grupos estudiados oscilaba entre cero y cinco, o más años en algunos casos. Es importante mencionar que la mayor parte de las pacientes se encontraban en un rango de entre uno y dos años para iniciar tratamiento (ver figura 2).

Técnica de lavado y capacitación espermática

Este procedimiento es considerado en muestras con conteos de espermatozoides normales o para muestras con bajo porcentaje de motilidad. Posterior a la recolección (técnica convencional) la muestra permaneció a baño maría por 10 minutos y luego de ser observada, se colocaron 10 μL de semen en una cámara de Makler para su evaluación microscópica inicial, que consiste en un conteo espermático por ml, porcentaje de movilidad y progresión. De acuerdo al volumen, se deposita en uno o varios tubos, a los que se les adicionan 1:2

con HF10 por cada uno y se introducen en una centrifuga durante cinco minutos más a 1 800 rpm para la eliminación del plasma seminal. Una vez eliminado el plasma al "botón" se le adiciona un ml de medio HF10 y se coloca una vez más en baño maría (37°C) durante una hora para incubación. Se retira el sobrenadante y se centrifuga por 5 minutos a 1 800 rpm para lograr la concentración espermática. Por último, se le adiciona al "botón" un promedio de 0.5 - 0.8 ml de HTF, se homogeneiza y se colocan 10 µL de la preparación en la cámara Makler para su conteo final.

Protocolo de inducción de ovulación

En los tres grupos se realizó inducción de ovulación (individual) de acuerdo al caso y se dio inicio, luego de ser evaluados todos los factores que involucran a la fertilidad, y en los cuales no se detectaron problemas agregados. La paciente fue valorada por ultrasonografía el día tres del ciclo con el propósito de descartar la presencia de algún folículo residual (quiste de ovario, hiperplasia endometrial o alguna patología uterina) que hiciera descartar el inicio del tratamiento. En el momento en que las pacientes fueron aprobadas se les dieron las indicaciones del tratamiento; es conveniente mencionar que esto se llevó a cabo de acuerdo a cada caso y a los antecedentes de cada paciente. De forma habitual se utilizó citrato de clomifeno, menotropinas, rFSH, rLH y HGC para lograr el "disparo" y la rotura folicular³ como propósito final.

Resultados

La tasa de resultados (embarazo) fue la siguiente: inseminación homóloga, 7.14%; parejas que requirieron inseminación con donador (banco de semen), 16.66%; y los casos de coito programado, 16.66% (ver figura 1).

Cabe señalar que el número de ciclos promedio fue de 1.4 veces para la obtención de estos resultados (ver figura 3) y es conveniente mencionar que los protocolos de inducción de ovulación no tuvieron diferencia alguna entre los dos grupos analizados. Entre ambos, las dosis y el medicamento prescrito fue de acuerdo a cada caso. La evaluación se realizó a tra-

vés de equipo ultrasonográfico de alta resolución con transductor endovaginal y lo llevó a cabo el mismo médico, para evitar variaciones en el criterio de interpretación.

Conclusiones

Esta investigación permitió dar a conocer que la inseminación heteróloga⁴ es una excelente alternativa en procedimientos de reproducción asistida de baja complejidad. También, se concluye que en parejas donde el factor masculino es el mayor inconveniente para el logro del proceso reproductivo, se debe considerar la opción de la donación espermática, ya que, tal como se ha presentado, la tasa de embarazo es mayor con muestras que contengan calidad necesaria y no es factor determinante el que hayan permanecido congeladas.

Bibliografía

- 1.- Góngora, A. Inseminación intrauterina y donación espermática. Alternativa ante la esterilidad de origen masculino. *Revista del Hospital Juárez de México*. 2003;70 (2):58-60.
- 2.- Cervantes G, Torrecillas. Infertilidad posterior a la quimioterapia antineoplásica. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2004; vol 3:1-7.
- 3.- T. Shinohara and cols. Birth of offspring following transplantation of cryopreserved immature testicular pieces and in-vitro microinsemination. *Hum. Reprod.* 2002 17: 3039-3045.
- 4.- Res U and cols. Birth after treatment of a male with seminoma and azoospermia with cryopreserved-thawed testicular tissue: Case report. *Hum. Reprod.* 2003 18: 2660-2667.
- 5.- Góngora A, Capilla G, Trejo P. Criopreservación espermática, impacto sobre la tasa de sobrevivencia y su repercusión al futuro. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2003; vol.1, N.-3 133-137.
- 6.- Forma R, Rainborn J, Frydman R. Cryopreservation does not affect future of human fertilized eggs. *Lancet* 1986; 2: 569.
- 7.- Sunde A. Intrauterine insemination. *Human Reprod.* 1988; vol.3:97-99.
- 8.- Who laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. *Third edition published by Cambridge University Press*, 1992.
- 9.- Silverberg KM, Klein Na, Burna WN, Schenken RS, Olive DL. Consecutive versus alternating cycles of ovarian stimulation using human menopausal and chorionic gonadotropins. *Hum Reprod.*1992; 7:940-944.
- 10.-Coker L, et al. Follicular diameter and HGC administration do not affect pregnancy rates after clomiphene citrate and intrauterine insemination. *Fert. and Steril.* 2003; vol.80, Supp.3.
- 11.- Calatayud C, Ruiz M, Castellvi RM, Báez D. Intrauterine insemination versus superovulation in male infertility. *Hum Reprod.*1990; 5 Suppl. 1:23.
- 12.- Sacks PC, Simon JA. Infectious complications of intrauterine insemination: a case report and literature review. *Int J Fertile.* 1991, 36, 331-339.
- 13.- Gorus FK, Pipelleres DG. A rapid method for the fraction of human spermatozoa according to their progressive motility. *Fertil Steril.*1981; 35: 662-668.

Péptidos sintéticos de dominios funcionales del receptor de estrógeno humano para la producción de anticuerpos policlonales y monoclonales

Celia María Pereda-Meira, Hilda María Rodríguez-Montero, Rosa Irene Álvarez-Goyanes, Gizeh Pérez-Tenorio, Maybi Orozco-López, Mauro Alfonso Fernández*, Xiomara Escobar-Pérez, Rolando Camacho-Rodríguez, Tirso Pons-Hernández**

*Centro de Inmunología Molecular **Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología
Email: celiam@infomed.sld.cu

Resumen

Objetivo. Diseñar péptidos sintéticos que correspondan con las regiones antigénicas del dominio de unión al ligando (LBD) del receptor de estrógeno humano (REh) a través de métodos de cómputo, para su uso como inmunógenos en la generación de anticuerpos policlonales y monoclonales.

Materiales y métodos. Las secuencias de proteínas se extrajeron de la base de datos SWISS-PROT utilizando el servidor WWW SRS (<http://srs.ebi.ac.uk>). El programa CLUSTALW, se utilizó para crear el alineamiento múltiple de secuencias de proteínas entre diferentes especies. Para el cálculo de las propiedades antigénicas del REh, se tomó su estructura tridimensional (código PDB: 1a52). La caracterización preliminar de los sueros policlonales, obtenidos de ratones inmunizados con los péptidos sintéticos diseñados, se realizó mediante las técnicas de ELISA e inmunohistoquímica (IHQ).

Resultados. Basado en la estructura cristalográfica del LBD se realizó la predicción de los sitios antigénicos para REh. Se diseñaron seis péptidos sintéticos correspondientes a regiones accesibles en la superficie de la molécula. Los antisueros de ratones inmunizados con el péptido E7-10 y el extracto nuclear de células MCF-7 presentaron un marcaje citoplasmático y nuclear, similar al que producen los anticuerpos anti-REh comerciales.

Conclusión. El péptido E7-10, correspondiente a la región C-terminal del LBD, generó anticuerpos policlonales capaces de reconocer al REh citoplasmático y nuclear en células de tejido de cáncer de mama, siendo un candidato interesante para la obtención de reactivos biológicos de diagnóstico de esta molécula.

Palabras clave: dominio de unión al ligando, receptores nucleares, receptor de estrógeno humano

Summary

Objective. Design synthetic peptides that correspond with the antigenic regions of the binding ligand domain (LBD) of the human estrogen receptor (hER), through calculation methods, for its use as immunogens in the polyclonal and monoclonal antibodies generation.

Materials and methods. The protein sequences were extracted of the data base SWISS-PROT having used the servant WWW SRS (<http://srs.ebi.ac.uk>). Program CLUSTAL W, was used to create the multiple alignment of protein sequences between different species. For the calculation of the antigenic properties of hER, we used its three-dimensional structure (PDB:1a52 code). The preliminary characterization of polyclonals serums, obtained of mice immunized with designed synthetic peptides, was made by ELISA and immunohistochemical techniques.

Results. Based on the cristal structure of the LBD the prediction of the antigenic sites for hER was made. 6 synthetic peptides corresponding to accessible regions in the hER molecule surface were designed. The antisera of mice immunized with E7-10 peptide and the nuclear extract of MCF-7 cells displayed a cytoplasmic and nuclear label, similar to which produce the commercial anti-hER antibodies.

Conclusion. The E7-10 peptide, corresponding to the LBD C-terminal region generated polyclonals antibodies able to recognize hER cytoplasmic and nuclear of breast cancer tissue cells.

Key words: ligand binding domain, nuclear receptors, human estrogen receptor.

Correspondencia: Celia María Pereda Meira. Laboratorio de Marcadores Tumorales. Unidad de Evaluación e Investigaciones de Productos Antitumorales. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR); Calle 29 y F, Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba, CP 10 400. Teléfonos: 537-552589, 537-552586; fax: 537-552593, 537-552587.

Introducción

Los datos informados por el Registro Nacional de Cáncer de Cuba en el año 1999 revelan un incremento del 15.7% en la tasa de mortalidad por cáncer de mama desde 1993. Para el año 2003 el incremento fue de 25.2%, por lo que esta patología se ubica como la principal causa de muerte en la mujer.¹

La determinación de la presencia del REh en muestras de tejido mamario neoplásico proporciona un indicador de mejor pronóstico asociado con la sobrevida libre de la enfermedad. Las pacientes con receptores REh positivos reciben hormonoterapia en lugar de quimioterapia, tratamiento agresivo y costoso.^{2,3} Por lo general, los receptores hormonales se analizan por la técnica de unión competitiva de carbón-dextran^{4,5} y de focalización isoeléctrica;⁶ sin embargo, el desarrollo de la tecnología de los anticuerpos monoclonales, ha dado lugar a técnicas inmunoenzimáticas más precisas como la técnica de ELISA⁷ e IHQ.⁸

El REh es un receptor nuclear que regula los genes blanco por la unión a sus regiones regulatorias y forma un complejo ligando-receptor.^{9,10} Existen además dos isoformas del REh clonadas y caracterizadas: el RE α ^{11,12} y RE β ¹³.

Han sido utilizados diferentes enfoques con el propósito de desarrollar anticuerpos policlonales y monoclonales para identificar al Reh.¹⁴ Estos enfoques incluyen la purificación de las moléculas a partir de tejidos mamaros y líneas celulares cultivadas, y la utilización de péptidos sintéticos con secuencias derivadas de regiones específicas de estas moléculas. Utilizar péptidos sintéticos con secuencias aminoacídicas específicas de regiones del REh, tiene como ventaja la producción rápida de antígenos y en cantidades suficientes, para la inmunización y el tamizaje de este receptor, así como para el estudio de la relación estructura-función de esta molécula. Según nuestro conocimiento, hasta la fecha se han generado varios anticuerpos monoclonales y policlonales dirigidos hacia las variantes del REh útiles en diferentes sistemas experimentales.¹⁴

Un enfoque muy utilizado por los investigadores para identificar las regiones antigénicas (epítomos continuos o discontinuos) de una proteína, son los métodos de cómputo que utilizan la información de la secuencia aminoacídica y la estructura tridimensional (3D).^{15,16,17,18} Sin embargo, los métodos de cómputo que sólo se basan en la información de la secuencia aminoacídica, tienen una eficacia muy limitada (50-60%).¹⁷

Los epítomos continuos se distinguen por estar constituidos de residuos aminoacídicos contiguos en la secuencia de la proteína, mientras que los epítomos discontinuos están formados de residuos aminoacídicos dispersos en la secuencia y próximos en espacio en su estructura 3D. Para el cálculo de los epítomos continuos se han desarrollado un gran número de métodos.^{15,16,17} El algoritmo más utilizado para identificarlos, asigna el valor de la propiedad a calcular a un residuo aminoacídico central, promediando los valores correspondientes a sus residuos vecinos (± 3 aminoácidos).

Hoy día, existe un marcado incremento de las investigaciones sobre el papel del estrógeno en la proliferación de los tumores de mama dependientes de hormonas, por este motivo se estudian los genes asociados al tumor que se expresan de forma distinta en presencia o ausencia de REh. Las variantes en los perfiles de expresión genética explicarán las diferencias fenotípicas entre los tumores de la mama que responden o no a la hormona.¹⁹ Estudios recientes sugieren que los polimorfismos genéticos de la variante alfa del REh (RE α h) pueden estar asociados con el riesgo del cáncer de mama y pueden convertirse en un nuevo biomarcador para la susceptibilidad genética de esta enfermedad.²⁰

En el presente trabajo nos propusimos realizar el diseño y síntesis de péptidos del dominio de unión al ligando (LBD) del RE α h, para generar anticuerpos policlonales y monoclonales que permitan el desarrollo y la puesta a punto de sistemas de diagnóstico para esta molécula.

Materiales y métodos

Diseño de los péptidos. Las secuencias de proteínas homólogas a hRE α se extrajeron de la base de datos SWISS-PROT utilizando el servidor WWW SRS (<http://srs.ebi.ac.uk>). El programa CLUSTALW, se utilizó para construir el alineamiento múltiple entre las secuencias aminoacídicas homólogas. Para el cálculo de las propiedades antigénicas de hRE α , se utilizó la estructura tridimensional de esta molécula (código PDB:1a52). El cálculo de accesibilidad de los residuos aminoacídicos se realizó mediante el programa WHAT IF,²¹ mientras que los cálculos de flexibilidad y protuberancia se realizaron utilizando programas propios que implementan los algoritmos de Tainer y cols., y Thornton y cols., para cada uno.^{15,16}

Síntesis de Péptidos. Los péptidos sintéticos fueron proporcionados por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). La región carboxilo terminal de cada péptido se diseñó con una cisteína adicional para acoplarse con el éster de m-maleimidobenzil-N-hidroxysuccinimide (MBS). La síntesis de los péptidos se realizó por el método de síntesis en fase sólida.^{22,23}

Extracto nuclear. Se utilizó la línea celular MCF-7 (ATCC HTB22, adenocarcinoma de mama), rica en receptores de estrógeno, para obtener una elevada masa celular y un extracto nuclear enriquecido con REh.^{24,25}

Las células se resuspendieron en solución hipotónica pH 7.5 (5mM KCl, 1mM MgCl₂, 1mM HEPES) y se incubaron durante 15 minutos a 4°C. Después, se introdujeron en un homogeneizador manual de cristal y se removió el sobrenadante por centrifugación a 1 000 g. El botón celular se lavó con solución hipotónica (Nonidet P40 y deoxicolato de sodio 25%) y se resuspendió en solución tampón de lisis isotónico pH 9.03 (10mM Tris, 140mM NaCl, 0.5 mM MgCl₂, 1mM PMSF, 0.5% Nonidet P40, 1mM DTT). Luego se añadió NaCl 0.5-1 M, agitándose con vigor y se obtuvo la fracción

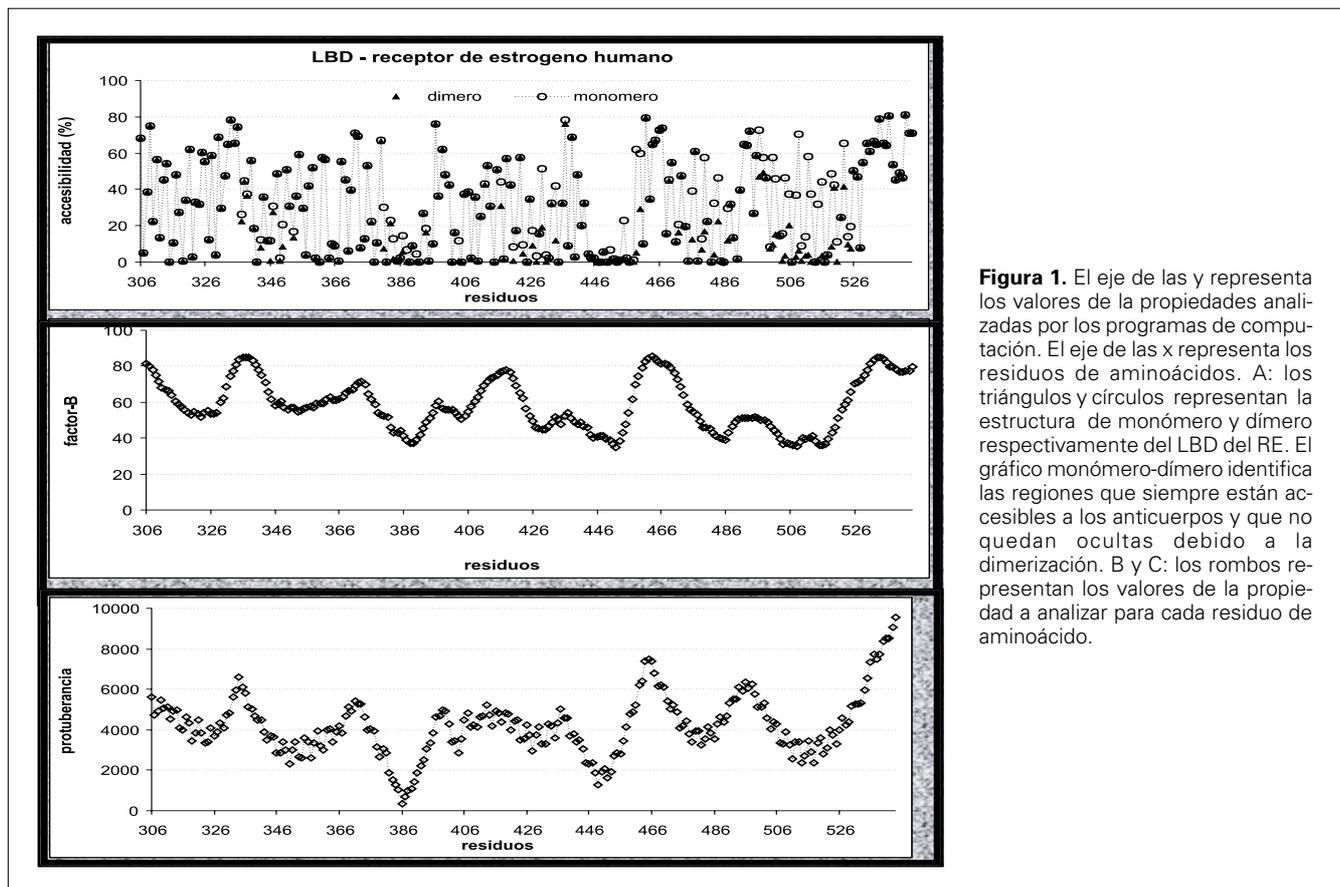


Figura 1. El eje de las y representa los valores de las propiedades analizadas por los programas de computación. El eje de las x representa los residuos de aminoácidos. A: los triángulos y círculos representan la estructura de monómero y dímero respectivamente del LBD del RE. El gráfico monómero-dímero identifica las regiones que siempre están accesibles a los anticuerpos y que no quedan ocultas debido a la dimerización. B y C: los rombos representan los valores de la propiedad a analizar para cada residuo de aminoácido.

sobrenadante rica en receptores de estrógeno por centrifugación a 13 000 g. La fracción obtenida se dializó contra PBS a 4°C y se determinó la concentración de proteínas por el método de Lowry.²⁶

Immunización. Se inmunizaron dos grupos (cada uno de cinco ratones BALB/c de seis a ocho semanas de nacidos) con los péptidos unidos a KLH. Se suministró, a ambos grupos, dosis de 50 µg por vía subcutánea en presencia de adyuvante completo de Freund. Con intervalos de 15 días se administraron dos dosis equivalentes a la primera, por vía intraperitoneal utilizando adyuvante incompleto de Freund. En el primer grupo, las dos inmunizaciones restantes se realizaron con dosis de 200 µg del extracto nuclear de la línea celular MCF-7 por vía intraperitoneal. Al segundo grupo, se le mantuvo sólo con los péptidos unidos a KLH. Se colectaron muestras de sangre al comenzar el ensayo y antes de cada nueva inmunización para realizar la cinética de producción de anticuerpos mediante la técnica de análisis inmunoenzimático en fase sólida (ELISA). La técnica de inmunohistoquímica se utilizó para determinar el reconocimiento del receptor nativo en tejido de cáncer mamario.

Determinación del título de anticuerpos. Las placas de la técnica de ELISA (MaxiSorp- Nunc, Dinamarca) se recubrieron con 5µg/ml de cada uno de los péptidos y se in-

cubaron con los sueros de los animales inmunizados utilizando las diluciones 1/100 y 1/200. La unión del anticuerpo a los péptidos se determinó por la adición del anticuerpo secundario de carnero anti-ratón, conjugado con fosfatasa alcalina (Jackson, IgM/IgG dilución 1/5 000, USA) y 1 mg/ml de parnitrofenilfosfato. La absorbencia a 405nm se determinó en un lector de ELISA (Organon Tecnicka, microwell system XL-53001, Austria).

Para evaluar la homología estructural entre el anticuerpo policlonal obtenido y los anticuerpos comerciales que se utilizan en las técnicas de IHQ, se estudió el reconocimiento de los péptidos sintéticos diseñados con los anticuerpos monoclonales (AcMs) comerciales TE-111 (Oncogene, Calbiochem-Novabiochem, Reino Unido) y 1D5 (DAKO Diagnósticos, Dinamarca) mediante la técnica de ELISA.

Inmunohistoquímica. Las muestras de tumores de mama de pacientes operadas en el Instituto Nacional de Oncología (INOR) se caracterizaron de acuerdo a la expresión de los REh. Para el ensayo inmunohistoquímico se utilizó el kit ER/PR system (K190011, DAKO Diagnósticos, Dinamarca) en las situaciones sugeridas por el fabricante. Las láminas se contrastaron con hematoxilina de Mayer y para su lectura se montaron en medio permanente Eukitt (Kindr GmbH & CO). En cada experimento se utilizó como control un tejido REh

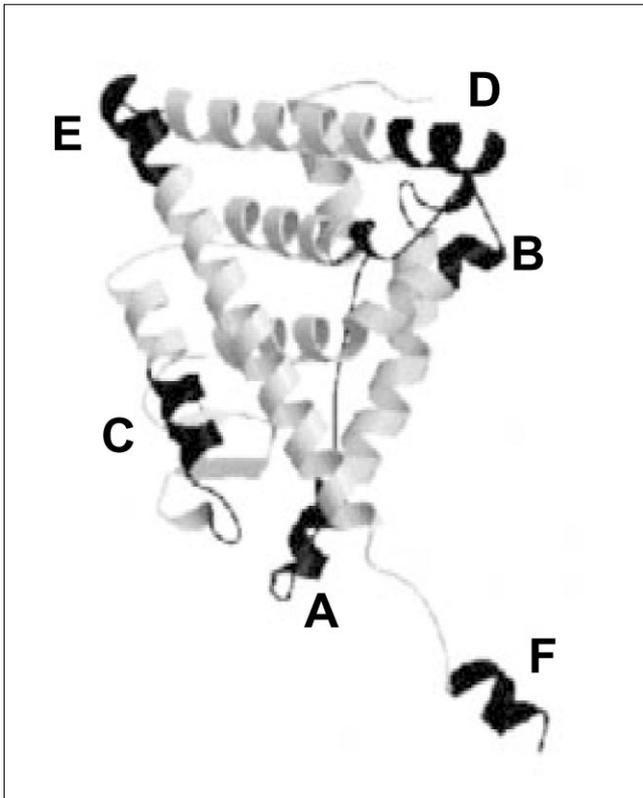


Figura 2. Las hélices en negro representan la localización espacial de los péptidos seleccionados como más antigénicos: A:E7-5, B:E7-6, C:E7-7, D:E7-2, E:E7-9, F:E7-10.

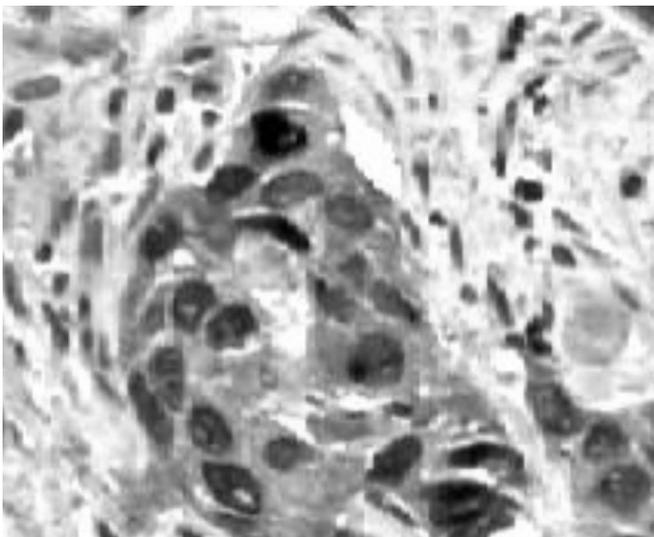


Figura 3. Inmunohistoquímica en corte de tejido de cáncer de mama de suero de ratón inmunizado que alterna con E7-10 (50 µg/ratón) y extracto nuclear de células MCF-7/(200µg/ratón). Se siguieron las recomendaciones del fabricante del kit ER/PR system (DAKO Diagnósticos, Dinamarca). La tinción se realizó mediante una mezcla fresca de 3,3'-diaminobencidina (DAB) y el contraste con hematoxilina de Mayer. Las láminas se montaron en medio permanente Eukitt (Kindr GmbH & CO). La evaluación semicuantitativa se realizó en un microscopio de luz blanca (Leica), lente 25X.

positivo, establecido con anterioridad. La evaluación se realizó de forma semi-cuantitativa utilizando un microscopio de luz blanca (Leica, Alemania).

Determinación de isotipos y subclases. Para determinar el isotipo de inmunoglobulina del anti-suero de los animales inmunizados, se realizó la técnica de ELISA utilizando los anticuerpos de ratón anti-IgG (Jackson Immunoresearch, USA) dilución 1/5 000 y anti IgM (Sigma, USA) dilución 1/1 000.

En los experimentos de determinación de subclase se usó la técnica de ELISA con los conjugados biotinilados de rata anti IgG de ratón (1, 2_a, 2_b y 3) (Pharmingen, USA) dilución 1/5 000.

Resultados

La figura 1 muestra los gráficos de flexibilidad,¹⁵ accesibilidad²⁷ y protusión¹⁶ para el dominio LBD del receptor de estrógeno humano. Estas características correlacionan con los segmentos antigénicos en la superficie de las proteínas.^{17,18,28} Las regiones antigénicas del LBD se definieron como aquellas donde coincidían valores por encima de los valores promedio para la proteína, en las tres propiedades analizadas. La localización espacial de los péptidos diseñados (A(E7-5), B(E7-6), C(E7-7), D(E7-2), E(E7-9) y F(E7-10)) en la estructura 3D del LBD en el REh se muestra en la figura 2.

Los resultados de la técnica de ELISA mostraron que todos los animales inmunizados presentaron títulos de anticuerpos contra los péptidos. El primer grupo de animales, inmunizados con los péptidos-KLH-extracto nuclear de la línea MCF-7, mostraron valores de absorbencia superiores a los del segundo grupo que sólo fue inmunizado con los péptidos-KLH. Estos resultados sugieren que el extracto nuclear potenció la respuesta secundaria frente al antígeno.

La caracterización inmunoquímica de los anti-sueros para evaluar el reconocimiento del receptor nativo mediante IHQ, indicó que sólo el grupo de animales inmunizado con el péptido E7-10 más el extracto nuclear MCF-7 presentó un marcaje citoplasmático y nuclear para REh. Este péptido corresponde a la región F localizada en la hélice terminal del REh (ver figura 3). Además, se evaluó la capacidad de interacción de los péptidos diseñados frente a los anticuerpos monoclonales comerciales 1D5 (DAKO Diagnósticos, Dinamarca) y TE-111 (Oncogene, Reino Unido). El experimento reveló un reconocimiento notable de E7-10 con TE-111, un anticuerpo monoclonal generado contra la región C-terminal del receptor de ERh expresado en *Escherichia coli*. Por otra parte, utilizar los anticuerpos monoclonales comerciales en la técnica de ELISA permitió seleccionar al grupo de animales inmunizados con el péptido E7-10 como el mejor candidato para realizar la fusión celular y poder obtener anticuerpos monoclonales contra el REh (ver figura 4).

Se evaluó la producción de anticuerpos en el tiempo y se obtuvieron títulos máximos a partir de la tercera dosis de in-

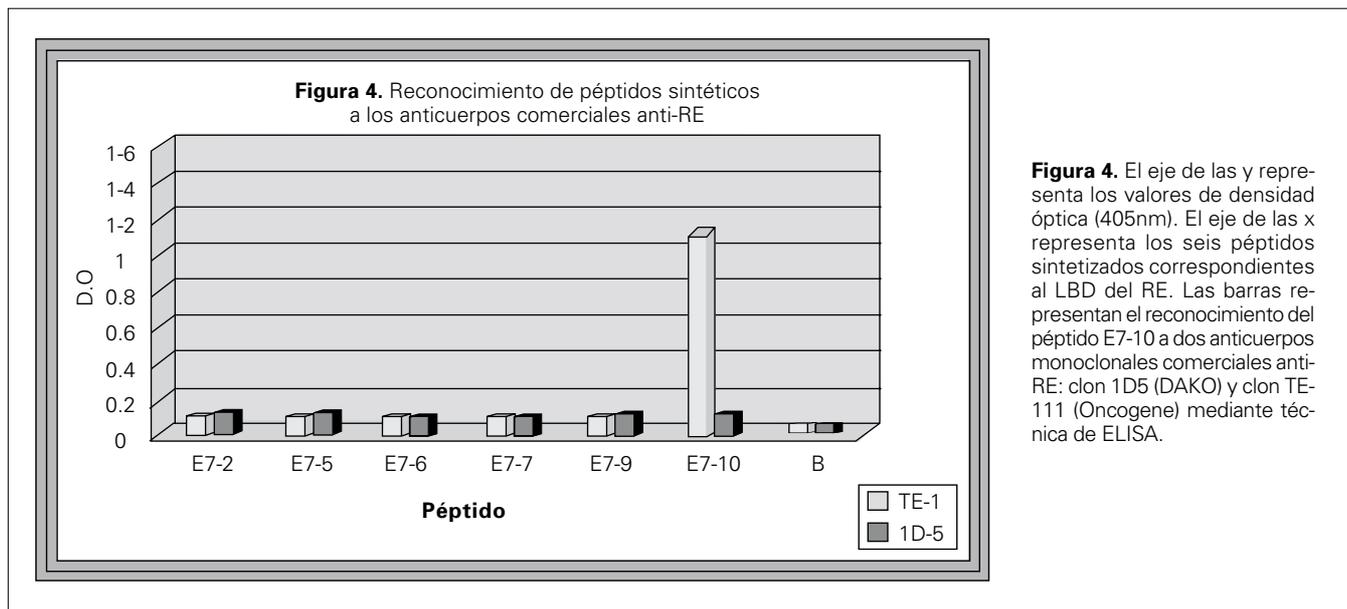


Figura 4. El eje de las y representa los valores de densidad óptica (405nm). El eje de las x representa los seis péptidos sintetizados correspondientes al LBD del RE. Las barras representan el reconocimiento del péptido E7-10 a dos anticuerpos monoclonales comerciales anti-RE: clon 1D5 (DAKO) y clon TE-111 (Oncogene) mediante técnica de ELISA.

munización. Al evaluar la reactividad cruzada del péptido E7-10 con relación a los demás péptidos, se observó una respuesta específica con E7-10 mientras que con los restantes péptidos, los niveles de absorbencia estuvieron al nivel de la muestra control. El isotipo mayoritario del anti-suero en los animales inmunizados con el péptido E7-10 fue IgG (ver cuadro 1) y la subclase mayoritaria expresada la IgG 1 (ver cuadro 2).

Comentario

Predecir la posición de los sitios antigénicos en las proteínas

es un tema muy documentado en la literatura científica.^{17,18,28} Parámetros como el índice de protusión,¹⁶ la accesibilidad²⁷ y la movilidad¹⁵ se correlacionan con la localización de epítopes continuos en proteínas bien caracterizadas. Además, se ha demostrado que anticuerpos generados contra péptidos de regiones específicas de una proteína, reaccionan con la proteína nativa.¹⁸

La selección del LBD del RE como objetivo de estudio fue porque es la región de mayor variabilidad entre las diferentes especies animales, ya que todos los dominios de unión al DNA (DBDs) entre los diferentes receptores nucleares son

Cuadro 1. Determinación del isotipo de mayor incidencia en la respuesta de anticuerpos policlonales

Inmunizaciones		Prel		1a		2a		3a		4a		Blanco	
	Ratones	IgG	IgM	IgG	IgM								
E7-10	1	0.0	0.05	0.01	0.10	0.48	0.16	1.09	0.16	1.69	0.21	0	0.00
50 µg/ml + extracto nuclear	2	1	5	2	6	2	7	2		7	4		9
	4	0.0	0.13	0.08	0.1	1.02	0.17	1.49	0.13	2.21	0.64	0.01	0.01
	6	4	6	5	1	5	1	7	9	1	3	7	2
200µg/rat.	3	0.0	0.06	0.04	0.0	1.26	0.21	1.75	0.26	1.45	0.10	0.02	0.01
	4	4	6	3	5	2	6	1	2	1	7	8	3
	5	0.0	0.13	0.02	0.03	1.21	0.27	1.70	0.24	1.87	0.30	0.02	0.01
	3	3	9	8	2	5	2	3	7	8	3	1	6
	5	0.0	0.02	0.02	0.09	0.54	0.13	1.55	0.26	1.23	0.12	0.00	0.01
	1	1	7	9	1	3	4	9	9	8	9	4	1

Los valores sombreados son > 1.7

Isotipos IgG e IgM durante la titulación de la respuesta policlonal mediante técnica de ELISA. Suero de ratones inmunizados con péptido E7-10 50 µg/ratón + extracto nuclear de células MCF-7/ 200µg/ratón.

Cuadro 2. Determinación de la subclase de mayor incidencia en la respuesta de anticuerpos policlonales

Subclases	Ratón 1	Ratón 2	Ratón 3	Ratón 4	Ratón 5
<i>IgG1</i>	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
<i>IgG2a</i>	1.3	2.9	2.9	0.8	0.2
<i>IgG2b</i>	0.3	3.0	3.0	0.6	0.7
<i>IgG3</i>	0.9	0.4	0.4	0.1	0.0
	Los valores sombreados son > 1.0				

Suero de ratones que recibieron en la 4a inmunización el péptido E7-10 50µg/ratón + extracto nuclear de células MCF-7 200 µg/ratón.

en general muy conservados (secuencias idénticas en más del 40%) mientras que los LBDs que pertenecen a diferentes familias de NRs exhiben sólo secuencias idénticas limitadas (menos del 35%), propiedad que resulta muy interesante en la obtención de una respuesta policlonal y monoclonal específica para un receptor nuclear en diferentes especies animales.²⁹ Es la región con mayor información en cuanto a la estructura tridimensional por difracción de rayos X^{30,31} y se informa, en la literatura internacional, un gran número de anticuerpos monoclonales contra esta región.^{32,33} Por último, la obtención de anticuerpos contra este dominio funcional permite abordar los estudios acerca de la interacción ligando-receptor, así como profundizar en el mecanismo de acción de los moduladores selectivos del Reh.^{34,35}

Con el objetivo de desarrollar un sistema inmunoenzimático de diagnóstico para REh, se realizó la predicción de las regiones antigénicas del LBD. Los péptidos sintéticos diseñados que corresponden a las regiones antigénicas de este dominio, fueron utilizados como inmunógenos para generar una respuesta policlonal. El péptido E7-10, al formar parte de la hélice terminal y la más expuesta del receptor, corrobora la propiedad de ser un buen inmunógeno en nuestro sistema experimental.

El esquema de inmunización con los péptidos diseñados y el extracto nuclear de la línea tumoral MCF-7 potenció la respuesta secundaria frente al antígeno, así como la expresión del receptor nuclear nativo. La expresión del receptor citoplasmático fue evidente sólo en la inmunización con los péptidos. Los esquemas de inmunización, que alternan péptidos sintéticos y purificados de extractos nucleares a concentraciones superiores (200 µg/ratón), pueden constituir una alternativa para obtener reconocimientos nucleares del REh similares a los que muestran los anticuerpos monoclonales comerciales.^{36,37,38}

La obtención de un anticuerpo monoclonal anti-REh nos permitirá contar con un valioso reactivo biológico útil para determinar el estado de los receptores hormonales en las pacientes portadoras de cáncer mamario y garantizar la selección del tratamiento adecuado. Este resultado permitirá un mejor pronóstico y un aumento del intervalo libre de enfer-

medad.

Bibliografía

1. Registro Nacional de Cáncer, INOR, 2003. *Incidencia de Cáncer en Cuba*; pp. 9-31.
2. Mouridsen HT, Rose C, Brodie AH, Smith IE. *Challenges in the endocrine management of breast cancer*. *Breast*. 2003; 12 Suppl 2:S2-19.
3. Kawakami M, Saji S, Toi M. Controversies in endocrine therapy for breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2004; 31(2):181-7.
4. Ralét P, Brombacher PJ. The use of coated charcoal in the determination of oestrogen receptor activity. *Eur J Nucl Med* 1981; 6:159-162.
5. Kohtamaki K, Yrjonen T, Vanharanta R. Automatic scatchard plot analysis of steroid receptors using a microcomputer data-reduction method. *Sciences Tools* 1983; 30 (1):15-18.
6. Gustafsson JA, Gustafsson SA, Nordenskjold B. et al. Estradiol receptor analysis in human breast cancer tissue by isoelectric focusing in polyacrilamide gel. *Cancer Research* 1978; 38 : 4225-428.
7. Fietz WE, Blankenstein MA, Struitmans H, Ruitenbergh HM, Nortier JM. The prognostic value of hormone receptor detection by enzyme immunoassay and immunohistochemistry: a prospective study in patients with breast cancer. *Int J Biol Markers*. 2002; 17(1):24-32.
8. Hawkins RA, Sangster K, Krajewski. Histochemical detection of oestrogen receptors in breast carcinoma: a successful technique. *Br. J. Cancer* 1986; 53: 407-410.
9. Katzenellenbogen JA, O'Malley BW, Katzenellenbogen BS. Tripartite steroid hormone receptor pharmacology: interaction with multiple effector sites as a basis for the cell –and promoter- specific action of these hormone. *Mol Endocrinol*. 1996; 10:119-131.
10. Choi I, Gudas LJ, Katzenellenbogen BS. Regulation of keratin 19 gene expression by estrogen in human breast cancer cells and identification of the estrogen responsive gene region. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 164 (1-2) 225-37.
11. Greene GL, Gilna P, Waterfield M, Baker A, Hort Y, Shine J. Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA. *Science* 1986;231:1150-4
12. White R, Lees JA, Needham M, Ham J, Parker M. Structural organization and expression of the mouse estrogen receptor. *Mol Endocrinol*. 1987; 1:735-44
13. Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:5925-30.
14. Pavao M, Traish AM. Estrogen receptor antibodies: specificity and utility in detection, localization and analysis of estrogen receptor a and b. *Steroids* 2001; 66:1-16.
15. Tainer JA, Getzoff ED, Paterson Y, Olson JA, Lerner RA. *Ann. Rev. Immunol* (1985) 3:501-535.
16. Thornton JM, Edwards MS, Taylor WR, Barlow DJ. Location of "continuous" antigen determinants in the protruding regions of proteins. *The EMBO Journal* 1986; 5:409-413.
17. Jameson BA, Wolf H. The antigenic index: a novel algorithm for predicting antigenic determinants. *CABIOS* 1988; 4:181-186.
18. Van Regenmortel MH, Pellequer JL. Predicting antigenic determinants in proteins: looking for unidimensional solutions to a three-dimensional problem? *Pept Res* 1994; 7:224-228.
19. Nagai MA, Ros N, Bessa SA, Neto MM, Miracca EC, Brentani MN. Differentially expressed genes and estrogen receptor status in breast cancer. *Int J Oncol* 2003; 23:1425-30.
20. Cai Q, Gao YT, Wen W, Shu X, Jin F, Smith JR et al. Association of breast cancer risk with a GT dinucleotide repeat polymorphism upstream of the estrogen receptor-alpha gene. *Cancer Res*. 2003; 63:5727-30.
21. Vriend, G. WHATIF. A molecular modelling and drug design program. *J. Mol. Graphics* 1990; 8:52-56.
22. Houghten RA, DeGraw ST, Bray MK, Hoffmann SR, Frizzell ND. Simultaneous

- multiple peptide synthesis: the rapid preparation of large numbers of discrete peptides for biological and methodological studies. *Biotechniques* 1986; 4:522-526.
23. Hancock DC, Evan GI. Synthesis of peptides for use as immunogens. En: Mason M (Ed). *Methods in Molecular Biology*, vol 10: Immunochemical Protocols. USA. *The Humana Press*, Inc, Totowa, NJ,1992, pp 23-32.
24. Lerner RA, Green N, Alexander H et al. Chemically synthesized peptides predicted from the nucleotide sequence of hepatitis B virus genome elicit antibodies reactive with the native envelope protein of Dane particles. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981; 78:3403-3407.
25. Craighton. *Protein Structure: a practical approach* Ed. *TE*, 1989.
26. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL and Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193:265.
27. Novotny J, Handschumacher M, Haber E, Brucoleri RE, Carlson WB, Fanning DW et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1986 83:226-230.
28. Pellequer JL, Westhof E, Regenmortel MH. Predicting location of continuous epitopes in proteins from their primary structures. *Methods Enzymology* 1991; 203: 176-201.
29. Wurtz JM, Bourguet W, Renaud JP, Vivat V, Chambon P, Moras D. A canonical structure for the ligand-binding domain of nuclear receptors. *Nature structural biology* 1996; 3 (1):87-94.
30. Wurtz JM, Egner U, Heinrich N, Moras D, Meller-Fahrnow A. Three-dimensional models of estrogen receptor ligand binding domain complexes, based on related crystal structures and mutational and structure-activity relationship data. *J. Med Chem.* 1998;41:1803-1814.
31. Tanenbaum DM, Wang Y, Williams SP, Sigler PB. Crystallographic comparison of the estrogen and progesterone receptor's ligand binding domains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998;95:5908-6003.
32. Greene GL, Notan C, Engler JP, Jensen EV. Monoclonal antibodies to human estrogen receptor. *Proc. Natl Acad Sci USA*, 1980;77:5115-9.
33. Greene GL, Sobel NB, King WJ, Jensen EV. Immunochemical studies of estrogen receptors. *J Steroid Biochem* 1984;20:51-6.
34. Kong EH, Pike ACW, Hubbard RE. Structure and mechanism of the oestrogen receptor. *Biochemical of Society Transactions* 2003(31), part 1.
35. Ciana P, Vegeto E, Beato M, Chambon P, Gustafsson JA, Parker M et al. Looking at nuclear receptors from the heights of Erice. *EMBO reports* (3):2 pp125-129.
36. Greene GL, Sobel NB, King WC, Jensen EV. Immunochemical studies of estrogen receptors. *J. Steroid Biochem* 1984; 20:1-6.
37. Press MF, Greene GL. An immunocytochemical method for demonstrating estrogen receptor in human uterus using monoclonal antibodies to human estrophilin. *Lab Invest* 1984; 50:480-486.
38. Al Saati T, Clamens S, Cohen-Knafo. Production of monoclonal antibodies to human estrogen-receptor protein (ER) using recombinant ER (RER). *Int J Cancer* 1993; 55:651-4.

Factores de pronóstico en cáncer de mama

Gabino Hurtado Estrada, Ernesto Sánchez Forgach, Hernando Miranda Hernández, José Noé Mares Corona, Efraín Medina Villaseñor, Bruno Iván Grifaldo Maldonado, Juan Francisco González Parra

Servicio de tumores mamarios, Hospital General de México, OD

Resumen

Entre la población femenina, el cáncer de mama es la primera causa de muerte por esta enfermedad. Existen algunos motivos que se pueden pronosticar y hay otros que no han demostrado su eficacia clínica. Es importante distinguir entre los factores pronósticos y los predictivos. Los primeros implican la asociación con un periodo libre de enfermedad, en tanto que los segundos se asocian con la respuesta a una terapéutica empleada. Entre dichos factores se encuentra la clasificación, que es esencial en la evaluación del tumor y en la determinación del tipo de tratamiento, la afección ganglionar y el tamaño macroscópico de las lesiones, porque existe una relación directa entre tamaño tumoral con la probabilidad de metástasis ganglionares axilares y supervivencia; el tipo histológico, es importante debido a que algunos son más agresivos que otros. Los receptores de estrógeno y de progesterona están muy relacionados con la respuesta del tumor al régimen hormonal, el grado de diferenciación y la invasión del estroma infieren la agresividad del tumor, en tanto que la invasión vascular y la cinética celular se relacionan con mal pronóstico.

Palabras clave: cáncer de mama, factores de pronóstico

Summary

The breast cancer is the first cause of death for cancer in the feminine population. Clearly established factors presage exist but others that have not demonstrated their clinical effectiveness clearly. It is important to distinguish between factors presage and predictives, the first ones imply the association with a period free of illness, as long as the seconds they associate with the answer to a therapy employee. Among this factors is the stage; that it is essential in the evaluation of the tumor and in the determination of the treatment type, the lymphatic nodule affection and the size of the lesions they are of the most important, because a direct relationship exists among tumor size with the probability of axillary lymphatic node invasion and survival, the tissue type, is important because some are but aggressive that an other. The estrogen receivers and of progesterone they are perfectly related with the answer of the tumor to the hormonal therapy, the differentiation degree as well as the invasion of the estroma infers the aggressiveness of the tumor, as long as that the vascular invasion and the cellular kinetics associate with bad presage.

Key words: breast cancer, prognostic factors

Introducción

El cáncer de mama es el tumor maligno que más frecuente se presenta en la población femenina mexicana. Su incremento en las estadísticas es cada vez más parecido al de los países del primer mundo.¹

El objetivo del presente estudio es revisar los factores de pronóstico más importantes y los que mayor influencia tienen en el tratamiento del cáncer de mama, ya que pueden ser utilizados para hacer una clasificación de los que tienen mejor y peor pronóstico.

La identificación de nuevos indicadores, de uso clínico y de respuesta al tratamiento, se ha convertido en un área de investigación muy activa, pero por desgracia los estudios sólo

han aportado, en algunas ocasiones, resultados contradictorios y confusión clínica. No obstante, sirven para estimar el pronóstico o la historia natural de la enfermedad y para predecir la respuesta a un esquema particular.²

Cuando se plantea un tratamiento adyuvante, es necesario tener en cuenta la afección ganglionar, tamaño tumoral, tipo y grado histológico y receptores hormonales, ya que son características que tienen eficacia pronóstica y predictiva. El resto de los marcadores aún requiere validación estadística y como biomarcadores, ya que no han sido estudiados del todo para demostrar sus efectos.

Puede distinguirse entre factores pronósticos y predictivos. Un biomarcador pronóstico implica una asociación con un intervalo libre de enfermedad o con una supervivencia media en ausencia de un manejo sistémico, en tanto que uno predictivo conlleva una asociación con respuesta o falta de

Correspondencia: Hospital General de México. Servicio de Oncología. Dr. Balmis 148, Col. Doctores, México DF

respuesta a un tratamiento en particular.³

En 1999, en la Conferencia Consenso del Instituto Nacional de Salud de Norteamérica, auspiciada por el Colegio de Patólogos Estadounidenses, se revisaron los factores pronósticos y predictivos del cáncer mamario y los categorizaron en tres grupos o niveles basados en la fortaleza de la evidencia de los datos publicados:

- Categoría I. Factores bien respaldados en la literatura: tamaño tumoral, estado ganglionar, tipo histológico, grado histológico, recuento del número de mitosis y estado de los receptores hormonales.

- Categoría II. Factores que se han estudiado, pero que precisan una validación estadística más rigurosa: HER-2, p 53, invasión vascular y marcadores de proliferación.

- Categoría III. Factores que no han sido del todo estudiados o que no han demostrado su valor pronóstico / predictivo como ploidia, catepsina D y angiogénesis, entre otros.⁴

Clasificación

La clasificación es esencial en la evaluación del tumor y en la determinación del tipo de tratamiento; puede ser clínico porque se basa en una combinación del examen clínico y radiológico o anatomopatológico, ya que requiere un examen exhaustivo de la pieza, desde el tumor primario hasta los ganglios axilares, para confirmar la presencia del tumor y el tamaño de la lesión.^{5,6}

Los estadios clínicos y patológicos no siempre se correlacionan y el mejor ejemplo es el carcinoma inflamatorio, donde los cambios no reflejan invasión linfática dérmica.

El sistema de clasificación del cáncer de mama, basado en una evaluación meticulosa del tumor primario (T), los ganglios linfáticos regionales (N) y las metástasis a distancia (M), fue propuesta por primera vez en 1954 por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y ha sido revisada varias veces desde su implantación hasta su última modificación en enero del 2003 por el AJCC.

Afección ganglionar

El número de ganglios axilares positivos es muy importante para determinar los factores pronósticos en casos de carcinoma infiltrante tratado con mastectomía. La supervivencia, recidiva, velocidad de la misma y fracaso del tratamiento, se correlacionan con el número de ganglios axilares positivos. Sin evidencia de metástasis ganglionares, la supervivencia a los cinco años, es del 87%; y en presencia de algún ganglio positivo disminuye al 75%, el 64.5% de ellos con uno a tres ganglios positivos y el 34.5% con cuatro o más.⁷ De esta forma, la presencia de ganglios axilares macroscópicamente tumorales afecta desfavorablemente el pronóstico. Se ha publicado que las micrometástasis, sólo identificadas en secciones microscópicas seriadas (más en Estados Unidos) han

sugerido que las pacientes con metástasis ganglionares axilares inferiores a 0.2 cm tienen cifras de supervivencia comparables a las de las mujeres sin metástasis ganglionares.

Una investigación prospectiva del Grupo de Estudio Internacional del Cáncer de Mama, señaló que los cortes seriados de adenopatías axilares homolaterales consideradas libres de enfermedad después de un examen histológico sistemático revelaron micrometástasis en un rango de entre el 9% y el 20% de las pacientes que tuvieron peor supervivencia libre de enfermedad y global después de cinco años, que aquellas cuyos ganglios se mantuvieron negativos después de los cortes seriados.

Las micrometástasis se correlacionan también con invasión vascular peritumoral y tamaño del tumor; con invasión vascular y tamaño mayor de 2 cm y es más probable que tengan micrometástasis. Las técnicas de inmunotinción han sido útiles para detectar metástasis ganglionares, poco localizadas en los cortes sistemáticos con las técnicas habituales. Los métodos inmunohistoquímicos para el diagnóstico de metástasis ocultas mostraron más recurrencia y peores cifras de supervivencia para las mujeres con carcinoma ductal infiltrante, que se convertían en ganglio-positivas como resultado de los estudios especiales.⁸

Las metástasis en ganglios supraclaviculares y de la cadena mamaria interna tienen un menor índice de persistencia. La supervivencia a cinco años de las pacientes con metástasis en los ganglios axilares o en la cadena mamaria interna era del 56% y 52% para cada una y del 24% para ambas regiones afectadas. Las metástasis a los ganglios supraclaviculares es de pronóstico ominoso, ya que son por lo general alcanzados después de la invasión de los axilares o de los de la mamaria interna.⁸

Tamaño tumoral

El tamaño macroscópico (diámetro máximo) de las neoplasias primarias infiltrantes es uno de los factores pronósticos más importantes y junto con la afección ganglionar constituyen dos de los tres criterios utilizados para la clasificación. Existe una relación directa entre tamaño tumoral y la probabilidad de metástasis ganglionares axilares; las metástasis están presentes en el 26% de los tumores de 1 cm o menos de diámetro, comparado con el 78% en los que tiene más de 10 cm. Un tumor de máximo 2 cm de diámetro tiene un pronóstico y una supervivencia mejor si se compara con tumores más grandes. Por tanto, la indicación del tamaño debe ser obligatoria en los informes anatomopatológicos de patología quirúrgica mamaria.^{9,10}

Tipo tumoral

Los carcinomas de mama han sido divididos en dos tipos de pronóstico: favorable y desfavorable. El tipo de tumor no in-

fluye en la clasificación. Ciertos tipos de carcinoma de mama -medular, tubular, mucinoso (coloide) y carcinoma adenoide quístico - son de bajo grado con mínima frecuencia o incluso ausencia de metástasis ganglionares axilares y con relativo buen pronóstico. Los carcinomas poco diferenciados (anillo de sello, carcinoma inflamatorio) así como los carcinosarcomas son considerados como neoplasias agresivas. Uno de los carcinomas de mama más agresivos es el carcinoma inflamatorio, con una supervivencia a cinco años de sólo el 11%.¹¹

Grado tumoral

El grado tumoral es otro indicador pronóstico importante, aunque no sea utilizado como parámetro en la clasificación del tumor. En 1950, Bloom propuso un método que valoraba tres factores: 1) el grado de formación de túbulos, 2) regularidad en el tamaño, forma y carácter de tinción del núcleo, y 3) hiper cromasia nuclear y actividad mitótica. Los tumores fueron clasificados como de bajo, moderado o alto grado de malignidad. Años más tarde, Bloom y Richardson modificaron el sistema de graduación a cada uno de los tres factores antes señalados y se les asignó una valoración de uno a tres, que correspondía a su presencia en leve, moderado o marcado grado. Una calificación de tres a cinco marcaba a los carcinomas como un tumor de grado I (bien diferenciado); seis o siete, como grado II (algo diferenciado); y ocho o nueve como grado III (poco diferenciado).¹²

Más tarde, Elston en un intento de mejorar el aspecto objetivo del sistema de graduación, propuso una modificación del método de Bloom y Richardson y señaló que la graduación sólo se podía realizar en carcinomas ductales infiltrantes y no en los tipos especiales (carcinoma coloide, medular, etc).

Para finalizar, Helpap propuso una modificación del método de Bloom y Richardson para incluir datos nucleolares: frecuencia, tamaño, número y localización.

El sistema de graduación se encuentra en un proceso evolutivo y no se ha llegado todavía al sistema ideal. Como regla, los carcinomas de bajo grado tienen un mejor pronóstico que los de alto grado.

El índice pronóstico de Nottingham (NPI)

Está basado en el tamaño del tumor, grado histológico y el estado de los ganglios linfáticos. La fórmula para obtener este índice es la siguiente:

$NPI = 0,2 \times \text{tamaño tumoral (cm)} + \text{estadio de los ganglios linfáticos}^{1,2,3} + \text{grado tumoral}^{1,2,3}$

El valor más inferior del NPI tiene el mejor pronóstico.¹⁵

Invasión estromal

La presencia de invasión estromal, es el más importante factor pronóstico ya que el carcinoma *in situ* o no invasivo es

casi siempre sanado por mastectomía. La identificación de la invasión, cuando se contempla la conservación de la mama, es de suprema importancia tanto como la determinación de la extensión de la enfermedad *in situ*, dentro y fuera del componente invasivo.

Invasión vascular

La invasión linfática y vascular peritumoral tiene valor predictivo sobre recurrencia local precoz y metástasis distantes e indica una mayor probabilidad de fracaso terapéutico.

Para disminuir la variación interobservador y confirmar este hallazgo, se han utilizado técnicas de inmunotinción para antígeno relacionado con el Factor VIII, Ulex europeus, CD 31 o CD 34, que tiñen las paredes vasculares.¹⁶

Cinética celular

El análisis de la cinética celular tiene la ventaja de ser cuantificable, objetivo, independiente del estado de los ganglios axilares y aplicable a las pacientes ganglio-negativas.

Esta característica puede ser evaluada por medio del índice de marcaje con timidina (IMT) o por análisis del ADN por citometría de flujo. El IMT indica la proporción de células que están en la fase S dentro del tumor y por lo general, los carcinomas de bajo grado, tienen un IMT bajo, mientras que los carcinomas con IMT alto tienen elevado potencial para crecer y recidivar precozmente. El índice se correlaciona poco con el estadio clínico del tumor, inverso con el contenido de receptores estrogénicos, y es proporcional al grado histológico.

Las células en fase S pueden ser identificadas utilizando citometría de flujo. La fracción de la fase S (FFS) determinada por citometría, por lo general es considerada equivalente al IMT. Además de proporcionar el valor de la FFS, la citometría de flujo puede suministrar el índice de ADN, al comparar el contenido de ADN de las células tumorales con el de las células benignas.

La citometría de flujo se puede aplicar en tejido incluido en parafina para realizar estudios retrospectivos de material archivado. En comparación con el IMT, la citometría de flujo proporciona un análisis automatizado y más rápido de la cinética celular, además determina la ploidía del tumor.

La ploidía celular y la FFS pueden ayudar a seleccionar pacientes que puedan beneficiarse de un tratamiento sistémico; sin embargo, el periodo libre de enfermedad y la supervivencia de las mujeres no es muy diferente en base a la ploidía celular. Por tanto, la ploidía y la FFS por citometría de flujo parecen tener un dudoso significado clínico en mujeres ganglio-positivas.¹⁵

Receptores hormonales

Con su introducción, en los años setenta, se buscó probar que los receptores de estrógenos (RE) podían ser un factor predictivo

para distinguir la subpoblación de cánceres de mama que se beneficiaría del tratamiento endocrino (ablación de ovarios, o de suprarrenales, o de ambos, o hipofisectomía en esa época). Con la introducción del tamoxifén, los tratamientos endocrinos ablativos fueron olvidados y los RE ocuparon un relevante papel como factores predictivos de respuesta al tamoxifén, toda vez que diez años después de la extirpación del tumor el valor pronóstico de los RE es poco relevante.

Aproximadamente del 55% al 65% de los carcinomas primarios de mama y del 45% al 55% de sus metástasis son receptores estrogénico-positivos (RE+). Se ha demostrado que los tumores RE positivos responden a la administración de esquema hormonal entre el 55% y el 60% y alrededor del 8% de las RE negativos tienen mejor respuesta a las quimioterapias citotóxicas. Los tumores mejor diferenciados son RE+ y tienen un mejor pronóstico.

Por otro lado, el 45% al 60% de los cánceres de mama primarios y metastásicos tienen receptores de progesterona (RP). La presencia de RE y RP aumenta la probabilidad de respuesta a los tratamientos hormonales entre el 55% y el 80% en pacientes con RE+ y la falta de RP está asociada con peor pronóstico. Hoy día, los RE y RP son considerados como indicadores pronósticos independientes e indispensables.¹⁶

Oncogén C-erbB-2 (her-2/neu o her 2)

El c-erbB-2 es un oncogén del cromosoma 17 que codifica una proteína de membrana de 185 kD. Se informa amplificada en aproximadamente 30% de los carcinomas de mama y se concluye que es un factor pronóstico de la supervivencia total y del periodo libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama y ganglios linfáticos positivos. Esta proteína ha sido asociada con un grado histológico pobre, extensión a ganglios axilares y número de ganglios afectados; además, la amplificación del oncogén HER-2 se correlaciona con la ausencia de receptores estrogénicos y de progesterona.¹⁹

Desde el descubrimiento del oncogén c-erbB2/HER-2/neu, a mitad de los ochenta, el interés en el cáncer de mama no ha decrecido. Primero, fue introducido como un potente factor de mal pronóstico, pero su valor como tal lo ha considerado un posible diana terapéutica. Lo anterior fomentó las investigaciones a la introducción del herceptin (anticuerpo humanizado contra la porción extracelular de la oncoproteína p185 HER-2/c-erbB2/neu), aunque, infortunadamente, sigue vigente la discusión sobre qué método es más apropiado, con qué anticuerpo se debe medir la proteína y cuál debe ser el punto de corte a partir del que se debe recomendar el tratamiento con herceptin.^{20,21}

En algunos estudios se ha comprobado la relación patrón arquitectural, atipia nuclear, número de mitosis y grado histológico. Incluso si un tumor primario no expresa la pro-

teína CERB-2, las subsiguientes metástasis pueden expresar la proteína; por el contrario, si un tumor primario expresa la proteína, esta capacidad se mantiene en todas las metástasis del tumor.^{22,23,24}

Catepsina D

La catepsina D es producida y secretada por las células tumorales mamarias y en la actualidad es evaluado como indicador pronóstico. Su sobreexpresión parece estar asociada con una mayor agresividad tumoral y un intervalo libre de enfermedad acortado.

La relación de la catepsina D con la proteína c-erbB-2 y con la amplificación del oncogén c-myc fue estudiada por Brouillet y colaboradores, quienes determinaron que la catepsina D no se correlaciona con la expresión del oncogén HER-2, pero sí con la amplificación del oncogén c-myc.⁽²⁵⁾

Ki 67

El antígeno Ki 67 identifica las células proliferantes dentro de un tumor, por tanto cuanto mayor es su tamaño, más agresivo es el tumor. La positividad del Ki 67 se correlaciona con el grado de diferenciación tumoral, invasión vascular, metástasis en ganglios linfáticos y se relaciona de forma inversa a la presencia de receptores hormonales.

P 53

El gen p53 se localiza en el cromosoma 17 y se considera un regulador negativo del crecimiento celular. Sus mutaciones constituyen la alternativa genética más frecuente en neoplasias malignas y la del gen p53 se considera un factor de mal pronóstico porque determina pérdida de la función supresora, activación del crecimiento celular y aumento del riesgo de progresión de la neoplasia.

A través de la historia, los métodos bioquímicos tienden a ser desplazados por los inmunohistoquímicos. La disminución de tamaño de los especímenes tumorales, debido al diagnóstico precoz, amenaza con sacar de la carrera, de forma definitiva, a los métodos bioquímicos. La inmunohistoquímica revela que en grupos celulares se concentra la tinción y puede evitar falso positivos y negativos.^{26,27}

El desarrollo previsible de la bioinformática, mediante los chips activados por la hibridación del DNA tumoral o de los DNA complementarios de los RNA mensajeros tumorales, vislumbra una nueva era en nuestro modo de entender los procedimientos de laboratorio clínico.²⁸ El futuro puede estar en una economía de costos que tome como punto de partida la combinación de metodologías basadas en la microscopía y en la bioinformática, que complementarían los métodos inmunohistoquímicos y los moleculares.

Bibliografía

- 1.- Registro Histopatológico de Neoplasias. Dirección General de Epidemiología. SSA. 2000.
- 2.- Bonadonna G Conceptual and practical advances in the management of breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1380-11397.
- 3.- Bonadonna G, The pathologist and the clinical oncologist: a new effective partnership in assessing tumor prognosis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1999; 61: 585-598.
- 4.- Contesso G, Mouriessse H, Facteurs anatomo-pathologiques du prognostic des cancers du sein. *Path Biol* 1999; 38: 834-835.
- 5.- Page DL, Prognosis and breast cancer. Recognition of lethal and favorable prognostic types. *Am J Surg Pathol*, 2001; 35: 334-349.
- 6.- Carter CL, Allen C, Henson DE, Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 2002; 93: 181-187.
- 7.- Bettelheim R, Price KN, Gelber RD and colls., International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1999; 335: 1565-1568.
- 8.- Attiyeh FF, Jensen M, Huvos AG and colls, AI: Axillary micrometastases and macrometastases in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1997; 244: 839-842.
- 9.- Bettelheim R, Penman HG, Thornton-Jones H and colls., Prognostic significance of peritumoral vascular invasion in breast cancer. *Br J Cancer* 2001; 92: 771-777.
- 10.- Donegan WL, Staging and primary treatment, in Donegan WL, Spratt JS (eds): Cancer of the Breast. Philadelphia, *WB Saunders*, 1998, 336-402.
- 11.- Rosen PP, Goshen S, Saigo PE and colls., A long-term follow-up of survival in Stage I (T1N0M0) and Stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 15: 355-366.
- 12.- Elston CW, Ellis IO, Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 2001; 39: 403-410.
- 13.- Cutler SJ, Zipin C, Asire AJ, The prognostic significance of palpable lymph nodes in cancer of the breast. *Cancer* 1999; 23: 243-250.
- 14.- Davis BW, Gelber R, Goldhirsh A, and colls., Prognostic significance of peritumoral vessel invasion in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Hum Pathol* 2002; 46: 1212-1218.
- 15.- Ellis IO, Elston CW, Blamey RW, The Nottingham prognosis index (NPI) a combination of multiple prognostic factors derived from the Nottingham Tenovus primary cancer study. *Mod Pathol* 2001; 21: 11A.
- 16.- Clark GM, McGuire WL, New biologic prognostic factors in breast cancer. *Oncology* 1999; 23: 49-54.
17. - Bussolati G, Gugliotta P, Morra I and colls., The immunohistochemical detection of lymph node metastases in breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 74: 631-636.
18. - Fiabruè B, Slack N, Katrich D and colls, Ten years follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 2002; 240: 528-534.
- 19 - Guerin M, Barrois M, Terrier MJ and colls., Overexpression of either c-myc or c-erbB-2/neu protooncogènes in human breast carcinomas: correlation with poor prognosis. *Oncogène Res* 1998;13: 21-31.
- 20 - Berger MS, Locher GW, Saurer S and colls. Correlation of c-erbB-2 gene amplification and protein expression in human breast carcinoma with nodal status and nuclear grading. *Cancer Res* 1998; 62: 1238-1243.
- 21 - Tsuda H, Hirohashi S, Shimamoto Y and colls., Correlation between histologic grade of malignancy and copy number of c-erbB-2 gene in breast carcinoma: A retrospective analysis of 176 cases. *Cancer* 2000;75: 1794-1800.
22. - Tandon AK, Clark GM, Chamness GC and colls., HER-2/neu oncogène protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;13: 1120-1128.
- 23 - Slamon DJ, Clark GM, Wong SG and colls., Human breast cancer-correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogène. *Science* 1999; 271: 177-182.
24. - Brouillet JP, Theillet C, Maudelonde T and colls., Cathepsin D assay in primary breast cancer and lymph nodes: relationship with c-myc, c-erbB-2 and int-2 oncogène amplification and node invasiveness. *Eur J Cancer* 2000; 56: 437-441.
25. - Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW and colls., A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 145: 361-366.
26. - Huvos AG, Hutter RV, Berg JW, Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg* 2001; 273: 44-46.
- 27 - Ingle JN, Assessing the risk of recurrence in breast cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 329-331.
- 28 - Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR and colls., Pathologic predictors of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 2001; 83: 1049-1057.

Tratamiento del osteosarcoma: experiencia de 10 años en el Hospital General de México

Rogelio Martínez Macías, Sergio A. Arizmendi Issasi, Fabiola Flores Vázquez, Rosalba Barra Martínez, Luis Díaz Rodríguez, José M. de la Garza

Unidad de tumores mixtos, Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

Resumen

El osteosarcoma es un tumor maligno primario de hueso y por muchos años la mayoría de los que se presentaron en extremidades fueron manejados mediante amputación. El estudio multimodal permite un incremento en el control locorregional con operaciones menos radicales. Con el uso sistemático de la quimioterapia (1970) la sobrevida se incrementó de manera importante en más del 50% en la mayoría de los estudios en la literatura. El propósito del presente trabajo fue examinar, de manera retrospectiva, la experiencia de la institución en el tratamiento de pacientes con osteosarcoma primario sin evidencia de enfermedad a distancia.

Palabras clave: osteosarcoma, cirugía, quimioterapia, sobrevida

Summary

Osteosarcoma is a primary malignancy of bone and for many years, most extremity osteosarcomas were treated by amputation. Multimodality approaches offered the potential for improved local control with less radical operations but awaited the demonstration that other treatment modalities were active in osteosarcoma. With the routine use of chemotherapy (1970), survival has increased dramatically, to more than 50% in most studies. The purpose of this study is to examine, retrospectively, the experience at our institution for treatment of patients with primary osteosarcoma who had no evidence of distant metastases.

Key words: osteosarcoma, surgery, chemotherapy, survival

Introducción

El osteosarcoma es un tumor maligno primario del hueso que representa alrededor del 1% de las neoplasias malignas en Estados Unidos.¹ En México se presenta entre el 0.6% y el 0.8% en varones y entre el 0.3% y el 0.4% en mujeres. Ocurre en los grupos etáreos y representa la neoplasia maligna más frecuente de hueso en los adolescentes.² Antes de 1970, se asociaba con un pronóstico sombrío, con una mortalidad en cinco años de un porcentaje de pacientes de entre el 80% y el 85%; y la amputación era la opción final para este tipo de tumores.³ Después Jaffe y sus colaboradores, a lo largo de 20 años, definieron el rol de la quimioterapia en el tratamiento del osteosarcoma y argumentaron un incremento en la sobrevida.⁴ La quimioterapia neoadyuvante se ha convertido en una parte fundamental del tratamiento, ya que aporta al cirujano información muy valiosa sobre respuesta tumoral, pronóstico y sobrevida. De la experiencia acumulada en los últimos años, el trato combinado de quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía, se ha convertido en el tratamiento estándar, ya que impacta el incremento en la sobrevida y el periodo libre de enfermedad.

El propósito del presente estudio, fue examinar desde el pasado, la experiencia de la institución en el tratamiento de

este tipo de neoplasias a lo largo de 10 años.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo que fue realizado en la unidad de Oncología del Hospital General de México. Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de osteosarcoma del primero de enero de 1991 al 31 de diciembre del 2001, y se incluyeron los que tenían informe histopatológico de osteosarcoma con seguimiento completo. Se analizó edad, sexo, tiempo de evolución, tratamiento inicial, tipo de cirugía, informe histopatológico, necrosis, tamaño y sobrevida, y se utilizó estadística descriptiva para el análisis del estudio.

Resultados

Se analizó la experiencia en el tratamiento multimodal de pacientes con osteosarcoma atendidos en el Hospital General de México durante el periodo de 1991 a 2001. En el estudio retrospectivo se revisaron los expedientes clínicos y archivos de patología, y se seleccionaron los casos cuyos datos sobre abordaje diagnóstico, terapéutico y de seguimiento estuvieran completos y fueran adecuados para el análisis. Se cumplieron los requisitos en 51 casos; 30 fueron de varones y 21

mujeres. La edad promedio fue de 19 años (límite de 10 y 65 años; con máximo bimodal en los 20 y 30 años). Las extremidades inferiores fueron las más afectadas, se presentaron en 36 sujetos (70.5%) y las lesiones que se ubicaron con mayor frecuencia fueron la metáfisis distal del fémur en 18 pacientes (35.4%) y metáfisis proximal de la tibia en 12 pacientes (23.7%). El tiempo medio de evolución fue de seis meses en 15 pacientes (29.5%) con un rango de tres a 15 meses.

El tamaño de la lesión se documentó en los 51 casos y en 42 las lesiones mayores fueron de 5 cm (82.4%). En relación al tratamiento, 29 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante a base de doxorrubicina y cisplatino de tres a cuatro ciclos. Al finalizar, en 12 pacientes (41.3%) se obtuvo una respuesta clínica mayor al 50% por lo que fueron sometidos a cirugía conservadora. La respuesta a la quimioterapia fue medida de los especímenes quirúrgicos por el porcentaje de necrosis encontrado. La respuesta se clasificó como buena cuando fue mayor al 90% y pobre cuando la respuesta fue menor al 90%. Ocho pacientes tuvieron buena respuesta y cuatro pobre respuesta. Los 15 pacientes sometidos a cirugía no conservadora tuvieron una respuesta pobre. De los 29 pacientes, 16 recibieron consolidación. De manera global, la sobrevida para los pacientes con buena respuesta fue de 71% a dos años contra el 42% de los pacientes con mala respuesta a la quimioterapia.

Nueve pacientes recibieron adyuvancia. La sobrevida global en pacientes con cirugía más quimioterapia adyuvante a dos años fue del 33% y a cuatro años del 22%. La sobrevida en los siete pacientes que no recibieron adyuvancia a los dos años fue del 11% y a los cuatro años fue del 0%. Seis pacientes no aceptaron ningún tipo de tratamiento y fallecieron durante los primeros dos años de seguimiento. La enfermedad a distancia fue el motivo principal de fallecimiento. En 23 pacientes (45%) la enfermedad a distancia se documentó durante los primeros 24 meses y el principal sitio de recurrencia fue el pulmón en 17 casos (33%). En 10 pacientes se documentó recurrencia locorregional (20%).

A los cinco años de seguimiento global, sólo cinco pacientes siguieron vivos (9.8%), dos con actividad locorregional y cinco recibieron neoadyuvancia con doxorrubicina y cisplatino.

Comentario

El osteosarcoma es el tumor maligno óseo más frecuente en los adolescentes y el segundo, después del mieloma, en los adultos.¹ La edad de distribución de los casos es bimodal. A pesar de que la edad temprana al momento de la presentación ha sido postulada como un factor predictivo de mal pronósti-

co, es difícil asegurarlo, ya que la mayoría de los estudios no incluyen pacientes de mayor edad.⁵ Por ello, el rol de la edad no ha sido determinada en la segunda y sexta década de la vida. En la investigación, los picos se reflejaron en la segunda y tercera década de la vida. El sitio que más se afectó fue el muslo, con un tiempo medio de evolución de seis meses. La mayor parte de los pacientes se presentaron con enfermedad local avanzada al momento del diagnóstico. El tamaño tumoral es visto como un factor pronóstico en los pacientes con osteosarcoma. El volumen tumoral absoluto mayor a 70 cm³ se asocia a un periodo libre de enfermedad del 87% y los tumores mayores a 150 cm³ con 58% de periodo libre de enfermedad.⁶ En el estudio, las medidas del volumen tumoral se obtuvieron sólo en 12 pacientes, con un volumen mayor a 70 cm³ y una sobrevida a cuatro años del 22%; sin embargo, es importante recordar que la serie es pequeña, lo que dificulta lograr conclusiones que en las estadísticas sean significativas.

El tratamiento de este tipo de tumor se ha modificado durante los últimos 20 años; antes, el procedimiento estándar era la amputación. Sin embargo, la sobrevida en pacientes con tumores resecales era de 15 a 20% a cinco años por enfermedad a distancia, la cual se presenta en el 80% de los pacientes en los 18 meses posteriores a la cirugía.⁷ En la serie, el tratamiento multimodal se llevó a cabo en 29 pacientes. Al analizar la sobrevida, se observó un mayor porcentaje en los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante. A los cinco años de seguimiento, sólo cinco pacientes continuaron vivos sin evidencia de enfermedad, lo que equivale al 10% de toda la serie. Estos pacientes recibieron neoadyuvancia y tuvieron buena respuesta a la quimioterapia (porcentaje de necrosis), el tipo de cirugía al que fueron sometidos fue conservadora y se estudiaron por adyuvancia con quimioterapia. El análisis confirmó que el uso de la quimioterapia en el tratamiento del osteosarcoma logra impactar en la sobrevida y disminuye las metástasis a distancia. El papel de la quimioterapia adyuvante aún esta por definirse. En la serie su impacto fue pequeño, al igual que lo confirman otros autores,⁸ y se pudo observar que el control locorregional continúa siendo un problema, aun en aquellos pacientes con buena respuesta a la quimioterapia (necrosis mayor al 90%). Antes, se describía a los tumores de hueso como radiorresistentes; sin embargo, la radiobiología tumoral demuestra que tienen respuesta tardía y que pueden ser tratados con hipofraccionamiento y se mejora el control locorregional. Hoy día, se han realizado diversos protocolos donde la radioterapia juega un papel importante en el tratamiento de este tipo de neoplasias, y podría impactar en el control locorregional.^{9,10,11}

Bibliografía

1. Bacci G. Primary chemotherapy and delayed surgery for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities. *Cancer* 1993;72:3227-38.
2. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Compendio Mortalidad Morbilidad 1999. Dirección General de Epidemiología.
3. Eilber F, Giuliano A, Eckart J, et al: Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987;5:21-26.
4. Jaffe N, Patel SR, Benjamin RS: Chemotherapy in osteosarcoma: basis for application and antagonism to implementation; early controversies surrounding its implementation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:825-840.
5. Antman KH: Chemotherapy of advanced sarcomas of bone and soft tissue. *Semin Oncol* 1992;19:13-22.
6. Bacci G, Ferrari S, Deleoine N, et al: Predictive factors of histologic response to primary chemotherapy in osteosarcoma of the extremity: study of 272 patients preoperatively treated with high-dose methotrexate, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1998;16:658-663.
7. Springfield DS, Schmidt R, Graham Pole, J et al: Surgical treatment for osteosarcoma. *J Bone Joint Surg* 70-A 1988;8:1124-1130.
8. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al: Long term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the Istituto Ortopedico Rizzole according to the Istituto Ortopedico Rizzoli/osteosarcoma 2 protocol: an update report. *J Clin Oncol* 2000;18:4016-4027.
9. Lomardi F, Gandola L, Fossati-Bellani F, et al: Hypofractionated accelerated radiotherapy in osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;42:761-765.
10. Yasko, AW, Johnson ME: Surgical management of primary bone sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:719-731.
11. Bieling P, Rehan N, Winkler P, et al: tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1996;14:848-858.

Manejo nutricional de pacientes con cáncer de cabeza y cuello

Christina Jeanette Meijerink Una * Francisco Javier Ochoa Carrillo **

* Hospital Ángeles del Pedregal, **Subdirección de Cirugía, Instituto Nacional de Cancerología

Resumen

Introducción. El cáncer de cuello y cabeza ocupa el sexto lugar mundial de todos los cánceres. En México se informaron 748 muertes por este tipo de cáncer en 1999. El grupo de pacientes que lo padecen es más vulnerable de sufrir desnutrición, desde antes de su diagnóstico.

Objetivo. Identificar las recomendaciones actuales para lograr una adecuada evaluación del estado de nutrición del paciente y definir las indicaciones de un adecuado soporte nutricional.

Comentario. En repetidas ocasiones la alimentación por vía oral se ve afectada por la enfermedad y por los tratamientos multimodales: cirugía, radioterapia y quimioterapia; por ello es indispensable llevar a cabo una completa evaluación del estado de nutrición de cada paciente antes de su tratamiento. Si padece desnutrición es recomendable restablecer un buen estado antes del inicio de su tratamiento oncológico y si el paciente no logra cubrir sus necesidades nutricias por vía oral, se recomienda utilizar la vía enteral. La alimentación parenteral total sólo se debe utilizar en casos muy específicos y no de forma sistemática. Se debe implementar el monitoreo nutricional constante para identificar y solucionar nuevos problemas de inmediato. El trabajo en equipo multidisciplinario es lo ideal.

Palabras clave: cáncer de cabeza y cuello, manejo nutricional, nutrición oral, enteral y parenteral, evaluación nutricional global

Summary

Introduction. Head and neck cancer occupy the sixth place of all the cancers worldwide.¹ In México 748 deaths were reported in 1999 of this type of cancer and the General Direction of Epidemiology has stated that Mexicans have demonstrated changes in their life styles and these are related to an increase in non transmissible diseases such as cancer. Patients with head and neck cancer conform one of the most vulnerable groups to suffer malnutrition since its diagnosis.

Objective. To identify the current recommendations to achieve an appropriate nutritional assessment of these patients, and define the indications and impact an adequate nutritional support will have on them.

Comment. In many occasions oral nutrition will be compromised by the disease and/or by the multimodal treatments: surgery, radiotherapy y/o chemotherapy. It is important to carry out a complete nutritional evaluation of each patient before the treatment is applied. If the patient is undernourished, the nutritional status should be reestablished before the oncological treatment is initiated. If the patient is not able to consume the nutritional recommendations orally, the enteral route is recommended. Parenteral nutrition should be used only in very specific cases, but not as the routine feeding. Implementing constant nutritional assessment and follow-up sessions are necessary in order to immediately detect and solve problems related to the patient's nutritional condition. Working within a multidisciplinary group is the ideal method to give the head and neck patient complete treatment.

Key words: head and neck cancer, nutritional support, oral, enteral and parenteral nutrition, global assessment nutrition.

Introducción

Los pacientes que padecen cáncer, además de su padecimiento primario, sufren desnutrición. Existen varios niveles de desnutrición y debido a la enfermedad se puede llegar a un grado extremo que es referido con el nombre de «caquexia» o síndrome caquético. Todavía se desconoce la etiología del padecimiento, pero se expresa en forma de desnutrición proteica y calórica en la cual el paciente disminuye de peso

por una pérdida de masa celular corporal.²

El incremento de la desnutrición en un paciente con cáncer está muy relacionado con el aumento en la morbilidad y mortalidad de éste. La desnutrición afecta de forma negativa la curación de heridas, disminuye la función inmunológica, aumenta la susceptibilidad a las infecciones y reduce la tolerancia efectiva al tratamiento antineoplásico, lo que provoca interrupciones en la misma.²⁻⁶

Correspondencia: Lic. Nutr. Christina Jeannette Meijerink Una, Hospital Ángeles del Pedregal, Camino a Santa Teresa No. 1055, 123, Col. Héroes de Padierna, México, D. F. 10700 Email: gpooncol@prodigy.net.mx

Epidemiología del cáncer

En el año 1999, en Estados Unidos se diagnosticaron 1 221 800

nuevos casos de cáncer y de acuerdo con el Instituto Nacional de Cáncer casi 8.2 millones de estadounidenses tienen hoy día antecedente de cáncer. La Sociedad Americana de Cáncer estima que una tercera parte de las 563 100 muertes producidas por cáncer en aquel año fueron debidas a factores dietarios y se hubieran podido prevenir.⁷ En México, a partir de 1988 los padecimientos del corazón, en especial la enfermedad isquémica, ocuparon el primer lugar como causa de muerte con una tasa de 57.9% por 100 000 habitantes. En 1989 el cáncer fue la segunda causa con una tasa de 48.2% por 100 000 habitantes.⁸ En el año 2001 hubo 90 282 casos y el 12.7% de las defunciones que se registran en el país⁹ fueron por esta causa. En 1999, se informaron 748 muertes por cáncer de cabeza y cuello en nuestro país. La Dirección General de Epidemiología señala que los mexicanos muestran cambios en el estilo de vida, lo que altera sus hábitos alimentarios y aumenta las conductas nocivas como el tabaquismo, alcoholismo y consumo de otras drogas, lo que se relaciona de forma directa con el incremento de los padecimientos no transmisibles, como el cáncer.⁸

Tipos de cáncer

El cáncer de cabeza y cuello se presenta, en la mayoría de los casos, en la población masculina de entre 50 y 60 años de edad. Los tumores se desarrollan en la superficie mucosa que recubre la cavidad oral, orofaringe, nasofaringe, seno maxilar, glándulas salivales, glándula tiroidea y laringe.¹⁴ Este tipo de cáncer ocupa el sexto lugar de los tipos de cáncer en el mundo.¹

Diversos estudios han informado que entre el 20% y el 57% de los pacientes que padecen cáncer de cabeza y cuello muestran desnutrición significativa antes de iniciar su tratamiento¹⁰⁻¹¹ y la cifra se eleva hasta en un 80% en pacientes que pierden peso durante el tratamiento multimodal.¹¹

Objetivo

Los pacientes que padecen cáncer de cabeza y cuello muestran limitaciones para lograr una adecuada ingestión de alimentos y existen diferentes modalidades en cuanto a tiempo de modificación de dieta: pretratamiento, durante el tratamiento, postratamiento o ambos, y diversas vías de alimentación oral: líquida, blanda, normal; enteral: nasogástrica, gastrostomía, yeyunostomía, y parenteral, por ello el objetivo de este trabajo fue identificar las recomendaciones actuales para lograr una adecuada evaluación del estado de nutrición del paciente y definir las indicaciones para el impacto de un adecuado soporte nutricional en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

Problemas de nutrición en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Causas de la desnutrición

El paciente con cáncer de cabeza y cuello manifiesta más problemas para la alimentación. Los sitios afectados con cáncer son las áreas donde se inicia la ingestión de alimentos y el

proceso de nutrición: por la cavidad oral. A continuación se revisan las causas de la desnutrición y los mecanismos que la provocan:

1.- Disminución en la ingestión de nutrimentos. Suele ocurrir en las personas que abusan del alcohol y el tabaco, y la asociación es frecuente en los pacientes que desarrollan cáncer de cabeza y cuello. El consumo excesivo de bebidas alcohólicas llega a limitar la ingestión de una dieta completa, ya que se caracterizan por contener «calorías vacías» que no aportan nutrimentos energéticos: proteínas, carbohidratos y lípidos; ni contienen vitaminas y minerales que requiere el ser humano para estar bien nutrido e igual pasa con el cigarro, ya que puede suprimir la sensación de hambre.^{3,5,11}

La dentadura del paciente es de suma importancia, ya que si tiene dificultad para masticar los alimentos, se limitará la selección de alimentos a consumir.

La deglución también se puede ver afectada. El proceso se divide en tres fases: oral, faríngeo y esofágico. Si alguno de los músculos, tejidos nerviosos o estructuras está dañado, ocasiona obstrucción, dolor y la deglución se dificulta de manera parcial o total.¹²

La anorexia causada por el padecimiento maligno, se asocia a los efectos que ejerce localmente el tumor, alteraciones para percibir el sabor, disfunciones hipotalámicas, modificación en los mecanismos de la saciedad y aversiones aprendidas hacia ciertos alimentos.²

La anorexia es usual cuando se administra quimioterapia y radioterapia, los cuales están asociados con los efectos secundarios agudos, mismos que se revisarán posteriormente.²

2.- Incremento en las pérdidas nutricias. Son secundarias a los episodios de diarrea, náusea y vómito en los pacientes.²

3.- Incremento en la demanda de nutrimentos. El cuerpo requiere mayor cantidad de nutrimentos cuando pasa por estados de alto estrés metabólico, que por lo general aumentan cuando el paciente ha sido sometido a una cirugía, radioterapia, quimioterapia o ambos. En estas circunstancias se requiere una ingestión mayor de proteínas y energía para mantener el estado de nutrición del paciente.⁵

En el cuadro 1 se muestran las alteraciones metabólicas en animales y humanos con cáncer caquético que explican por qué existe el síndrome caquético, y que junto con el sitio del tumor primario de cabeza y cuello, hacen imprescindible el diagnóstico y monitoreo constante del estado de nutrición, para que el tratamiento sea eficaz y el paciente pueda continuar con una calidad de vida aceptable.

Tratamientos multimodales antineoplásicos

Antes del diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello, el paciente puede o no presentar algún grado de desnutrición,

Cuadro 1. Cambios metabólicos en animales y humanos con cáncer caquéxico

Sustrato	Parámetro clínico	Observación
Agua	Agua corporal total	Incrementado
Energía	Balance energético Energía almacenada	Negativo Disminuido
Lípidos	Masa grasa Actividad LPL Metabolismo Niveles séricos de lípidos	Disminuida Disminuida Incrementado Incrementados
Carbohidratos	Gluconeogénesis Resistencia a la insulina Consumo corporal de glucosa	Incrementado Presente Incrementado
Proteína	Masa muscular Proteólisis muscular Liberación de aminoácido muscular Síntesis hepática de proteína Transporte hepática de proteína Balance nitrogenado	Disminuida Incrementada Incrementada Incrementada Incrementado Negativo

Fuente: Souba WW. Section 2 Nutritional Support. En: DeVita WT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer principles & practice of oncology. Vol. 2, 5th ed. Philadelphia:Lippincott Raven, 1997:2841-2857

Cuadro 2. Reacciones adversas de los tratamientos multimodales antineoplásicos que afectan la alimentación del paciente

Cirugía	Radioterapia	Quimioterapia
Balance nitrogenado negativo	Mucositis	Náusea
Imposibilidad para masticar	Disfagia	Vómito
Imposibilidad para deglutir	Odinofagia	Diarrea
Disfagia	Anorexia	Mucositis
Broncoaspiración	Reducción en la sensación del sabor	Debilidad
	Disgeusia	Anorexia
	Xerostomía	Glositis
	Trismos	Queilosis
	Fibrosis	Faringitis
	Caries dentales	Esofagitis
	Alteraciones motoras	

Fuentes: Souba WW. Section 2 Nutritional Support. En: DeVita WT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer principles & practice of oncology. Vol. 2, 5th ed. Philadelphia:Lippincott-Raven, 1997:2841-2857. Bumpous JM, Snyderman CH. Chapter 8 Nutritional considerations in patients with cancer of the head and neck. En: Myers EN, Suen JY. Cancer of the head and neck. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996:105-116. Dudrick SJ, Brown W, Biggs CG. Chapter 3 Nutritional management of patients with head and neck tumors. En: Thawlex SE, Pange WR, Batsakis JG, Linders RD. Comprehensive management of head and neck tumors. Vol 1. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999: 45-58. Sheldon JM, Shike M. Chapter 10. Nutritional Management of patients with head and neck cancer. Harrison LB, Sessions RB, Hong WK. Head and neck cancer. A multidisciplinary approach. Philadelphia:Lippincott-Raven publishers, 1999:169-177.

pero una vez que se diagnostica e inicia su tratamiento antineoplásico, el médico especialista en cabeza y cuello y el nutriólogo deben monitorear los problemas de alimentación que se presentan para mantener en óptimo estado de nutrición a lo largo de todo el tratamiento.

Muchos de estos casos, requieren cirugía, seguida por sesiones de radioterapia, quimioterapia o ambos. Los tres tratamientos son agresivos y llegan a afectar la alimentación del paciente con cáncer, ya sea por la imposibilidad de consumir

una dieta completa por vía oral, por su debilidad o por que no se le preparan los alimentos adecuados.

En el cuadro 2 se enlistan las reacciones adversas de estos tratamientos.

Definición de desnutrición para el paciente con cáncer de cabeza y cuello

Existe una fuerte asociación entre desnutrición y cáncer, en especial en los pacientes que padecen el del tipo de cabeza y cuello, ya que manifiesta más la sintomatología que se revisó con anterioridad. Debido a que este grupo es el que con mayor frecuencia presenta un cuadro de desnutrición desde su diagnóstico, Dudrick y colaboradores propusieron los siguientes criterios para definir la desnutrición:

- 1.- Una pérdida de peso reciente no intencional o inexplicable de 10% o más.
- 2.- Nivel de albúmina sérica menor a 3.4 g/dL.
- 3.- Cuenta total de linfocitos menor a 1 500.
- 4.- Baja inmunocompetencia, determinada por una serie de pruebas cutáneas estandarizadas.

La combinación de dos de estos criterios es una indicación de desnutrición previa al tratamiento antineoplásico.⁴

La pérdida de peso es un indicador del riesgo nutricio en el que se encuentra el individuo evaluado. Una pérdida no intencional de 5% o más, dentro de un mes, indica que el sujeto corre un riesgo de desnutrición. Si presentó una pérdida de peso de 10% o mayor en seis meses, se asocia con un riesgo elevado de desarrollar complicaciones o muerte durante el tratamiento.⁷

Evaluación del estado de nutrición del paciente con cáncer de cabeza y cuello

La evaluación detallada del estado de nutrición, antes de iniciar cualquier tratamiento, es indispensable para la preparación de un plan alimenticio. Antes, no se le daba mucha importancia al estado de nutrición del paciente con cáncer, pero hoy día se ha demostrado que una persona con un buen estado responde con menos complicaciones al tratamiento, en comparación con quien presenta desnutrición. Entre más completa sea la evaluación, mayor utilidad tendrá para planear el esquema de alimentación. Es responsabilidad del médico tratante y deberá ser apoyado, de preferencia, por un nutriólogo. Dicha evaluación deberá cubrir los aspectos que se señalan en el cuadro 3.

Una herramienta valiosa para estandarizar la evaluación oncológica es el Subjective Global Assessment (SGA) que ha sido aceptada por la Asociación Americana de Dietética.^{7, 13-15}

La magnitud del tratamiento que recibe el paciente determina el grado de estrés metabólico al que será sometido. Si presenta riesgo nutricio desde el diagnóstico, es conveniente restablecer el estado de nutrición antes de someterlo a tratamiento, para asegurar mayores probabilidades de éxito, siempre y cuando el caso lo permita. El médico tratante debe preparar al

Cuadro 3. Información a considerar para una evaluación completa del estado nutricional

<p>Historia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieta habitual. • Dieta actual y causas de cambio, alimentos alternativos/complementarios. • Recordatorio de 24 horas. • Apetito. • Alimentos preferidos. • Adicción a tabaco, alcohol o ambos. • Con quién vive, estructura familiar. • Quién selecciona y prepara los alimentos. • Estilo de vida del paciente; grupos de soporte y apoyos sociales. • Peso habitual. • Antecedentes de problemas de absorción, masticación, deglución y dentición. • Tratamientos previos. <p>Examen físico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de nutrimentos específicos. • Diagnóstico de desgaste muscular. • Problemas de alimentación. <p>Datos antropométricos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estatura actual. • Peso actual. • Porcentaje del peso ideal. • Porcentaje del peso habitual. • Porcentaje de pérdida del peso / lapso de tiempo. • Pliegue tricípital. • Circunferencia del brazo medio. • Circunferencia del músculo del medio brazo • Presencia de edema. <p>Datos bioquímicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuenta total de linfocitos. • Proteínas sérica (albúmina, transferrina, prealbúmina, proteína ligado al retinol) • Índice creatinina/estatura.

Fuentes: Souba WW. Section 2 Nutritional Support. En: DeVita WT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer principles & practice of oncology. Vol. 2, 5th ed. Philadelphia:Lippincott-Raven, 1997:2841-2857. Bumpous JM, Snyderman CH. Chapter 8 Nutritional considerations in patients with cancer of the head and neck. En: Myers EN, Suen JY. Cancer of the head and neck. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996:105-116. Dudrick SJ, Brown W, Biggs CG. Chapter 3 Nutritional management of patients with head and neck tumors. En: Thawlex SE, Pange WR, Batsakis JG, Linders RD. Comprehensive management of head and neck tumors. Vol 1. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999: 45-58. Sheldon JM, Shike M. Chapter 10. Nutritional Management of patients with head and neck cancer. En: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK. Head and neck cancer. A multidisciplinary approach. Philadelphia:Lippincott-Raven publishers, 1999:169-177.

Cuadro 4. Ventajas de la alimentación enteral sobre la alimentación parenteral

Mantiene la mucosa del aparato gastrointestinal.
Mantiene la actividad de las enzimas en el borde de las vellosidades.
Apoya la función inmunológica del intestino.
Mantiene el equilibrio intraluminal de la microflora.
Mejores resultados después de quimioterapia o radioterapia. ¹
Más segura.
Más económica.

Fuentes: Souba WW. Section 2 Nutritional Support. En: DeVita WT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer principles & practice of oncology. Vol. 2, 5th ed. Philadelphia:Lippincott-Raven, 1997:2841-2857. Schattner M. Enteral nutritional support of the patient with cancer. Route and role. J Clin Gastroenterol 2003;36(4):297-302.

paciente desde el punto de vista psicológico, metabólico y fisiológico para su tratamiento oncológico y nutricional.

Control de los síntomas que afectan la alimentación

Para que el paciente inicie y continúe el plan de alimentación, es importante seguir consejos médicos para aliviar los síntomas secundarios que se pueden presentar a lo largo de su tratamiento, sea por cirugía, radioterapia, quimioterapia o ambos.

Para aliviar el dolor que acompaña la mucositis, se recomienda un analgésico tópico preparado de la siguiente manera: solución (relación 1:1:1) de lidocaína viscosa al 2% (xylocaína) más difenilhidramina (Benadryl) y simeticona, hidróxido de aluminio y magnesio (Mylanta).⁵ Si esta solución no alivia el dolor, se puede recomendar el uso de algún analgésico, como acetoaminofén con codeína (Tylex CD), u Oxycodona y acetoaminofén (Percocet). La higiene oral debe realizarse antes y después de cada alimento, con una solución preparada a base de: 1 ml o 1/4 de cucharadita de bicarbonato de sodio, disuelto en 250 ml o 1 taza de agua.⁵ El enjuague ayuda a mantener la cavidad oral limpia, elimina las secreciones de moco y restaura el pH fisiológico de la mucosa, promoviendo su curación. La hidratación frecuente y el uso de solución salina también apoyan la higiene oral y el manejo del dolor.

Para el tratamiento de candidiasis que produce dolor, disgeusia y anorexia, se recomienda el uso de antimicóticos.⁵

El alivio de la xerosomía se puede lograr mediante el uso de saliva artificial, consumo de líquidos claros fríos, mentas, caramelos o gomas de mascar sin azúcar, para estimular la producción de saliva. Pueden ser a base de goma, sorbitol, glicerina, lecitina, acesulfame o aspartame, para evitar problemas en la dentadura.⁵

Para el manejo de la náusea y el vómito se debe prescribir un tratamiento antinauseoso o antiemético de acuerdo a las necesidades individuales del paciente. Otros medicamentos nuevos son la serotonina y los bloqueadores de agentes receptores de 5-HT, como el hidrocloreuro de ondansetrón y el hidrocloreuro de granisetron (Kytril).⁵

Objetivos del apoyo nutricional

Los objetivos para el apoyo nutricional del paciente con cáncer de cabeza y cuello sometido a tratamiento antineoplásico son:

1. Proveer de suficiente energía y proteína al paciente para cubrir las necesidades nutricias estimadas y mantener o incrementar el peso corporal base, a lo largo del tratamiento, y apoyar la curación de heridas y la regeneración del tejido normal irradiado.

2. Proporcionar un aporte de líquidos para mantener una hidratación óptima.

3. Procurar una ingestión de nutrimentos en la forma o combinación que sea práctico, tolerable para el paciente y eficaz, evaluado por medio del monitoreo nutricional semanal (como

mínimo) para detectar y solucionar desviaciones.

4. Permitir que el paciente continúe y progrese por el curso planeado de su tratamiento oncológico prescrito, sin demoras o periodos de descanso que interrumpen el tratamiento, por secuelas asociadas con un inadecuado soporte nutricional.

5. Mantener un estado de desempeño funcional del paciente que apoye una aceptable calidad de vida durante el tratamiento antineoplásico multimodal.⁴

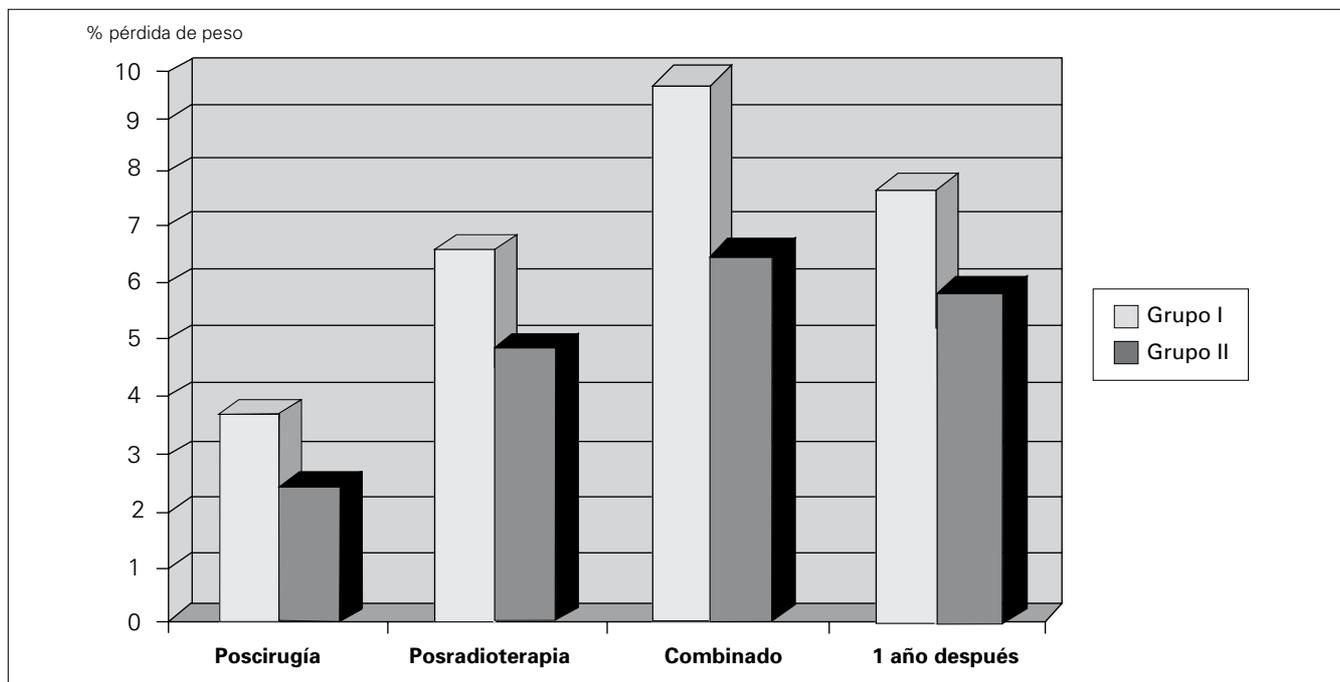
Tomando en cuenta los objetivos antes señalados, se han realizado diversos estudios para determinar si la disminución de peso antes, durante y después del tratamiento antineoplásico es un buen indicador para establecer el tipo de plan alimentario que deberá llevar el paciente. DeWys y colaboradores, en 1980, publicaron que la pérdida de peso se correlaciona con menor tiempo de sobrevivencia y la respuesta hacia el tratamiento de quimioterapia es disminuida. La frecuencia de la pérdida de peso es mayor conforme aumentan los sitios anatómicos con metástasis. Las observaciones enfatizan el efecto pronóstico de la pérdida de peso.¹⁶

Cuadro 5. Recomendaciones para aliviar algunos de los problemas alimentarios que presentan los pacientes con cáncer de cabeza y cuello

• Proveer alimentos y líquidos con alto contenido de energía y proteína.
• Consumir pequeñas colaciones y comidas durante el día.
• Proporcionar alimentos con consistencia suave, húmeda o licuados.
• Limitar ingestión de líquidos bajos en energía: café, té, sopas claras.
• Medir tolerancia con alimentos fríos o al tiempo.
• Evitar la preparación de alimentos con olor penetrante.
• Evitar comer 1 1/2 a 2 horas antes y después del tratamiento médico.
• Evitar alimentos irritantes: salados, ácidos, chiles, calientes.
• Fomentar la higiene oral.
• Evitar alimentos de textura dura o crujiente.
• Humedecer los alimentos con salsas, aderezos, jugos.
• Sorbos de líquido con cada bocado de alimento para ayudar a la masticación y deglución.

Fuente: American Dietetic Association, Dietitians of Canada. Manual of clinical dietetics. 6th ed. Chicago: American Dietetic Association 2000:235-252.

Figura 1. Comparación de pérdida de peso entre Grupos I y II¹⁸



Fuente: Dawson ER, Morley SE, Robertson AG, Soutar DS. Increasing dietary supervision can reduce weight loss in oral cancer patients. Nutrition and Cancer 200; 41(1&2): 70-74.

Figura 2. Espectro del soporte nutricional



Fuente: Finn SC, Foltz MB. Nutritional support of the ENT patient: Enteral Formula selection. ENTTechnology, 1986:58-65.

Cuándo iniciar el plan alimentario

En los noventa se iniciaron investigaciones que pretendían saber cuándo sería la mejor etapa para iniciar la alimentación enteral, debido a que los pacientes cuentan con limitada ingestión oral por los efectos adversos propios de los tratamientos y el sitio del padecimiento primario. Específicamente el tratamiento de radiación al paciente con cáncer de cabeza y cuello confiere una morbilidad predecible, con una incidencia de pérdida intensa de peso hasta del 53% durante el tratamiento.¹⁷⁻¹⁹

Con la información recopilada de varios estudios,^{10,17-20} se concluye que la evaluación del estado de nutrición del paciente con cáncer de cabeza y cuello y la implementación de un plan de alimentación específico a sus necesidades, es de suma importancia desde la primera cita antes de iniciar cualquier tratamiento quirúrgico, de radioterapia o quimioterapia. El monitoreo continuo de los pacientes es imprescindible porque con ello se pueden detectar más rápido los problemas que se presentan y solucionarlos antes de que el paciente empiece a perder más peso.^{10,17-20}

Manqueen y Frost diseñaron un pequeño cuestionario denominado Escala visual análoga (Visual analogue scores) (VAS) como una herramienta rápida en el diagnóstico de problemas de alimentación mediante la evaluación de síntomas en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, bajo tratamiento de radioterapia. Encontraron que la calificación de la VAS correlaciona bien con el peso y la ingestión energética de la dieta. Se recomienda que la VAS se aplique una vez a la semana, y si algún paciente resulta con una calificación de 12 o mayor, deberá ser remitido de inmediato al nutriólogo para la modificación de su alimentación.¹⁰

Selección de la vía de alimentación

La vía de alimentación natural para toda persona sana es la cavidad oral. Desafortunadamente el paciente con cáncer de cabeza y cuello presenta con frecuencia incapacidad de masticar, de deglutir los alimentos o ambos, por lo que se debe estar familiarizado con el espectro del soporte nutricional con que se cuenta (ver figura 1).

• Alimentación enteral

La vía enteral es la más usada en estos pacientes. Este tipo de alimentación tiene ventajas sobre la alimentación parenteral, las cuales se señalan en el cuadro 4.

La alimentación enteral administrada antes y durante la radioterapia puede prevenir la pérdida de peso, deshidratación, e interrupción del tratamiento; también minimiza los episodios de rehospitalización.²¹ Su uso en pacientes ambulatorios, posterior a su tratamiento, muestra beneficios significativos en los parámetros bioquímicos y antropométricos.²²

Se puede administrar por medio de una sonda nasogástrica, gastrostomía o yeyunostomía; la primera se recomienda para pacientes que requieren alimentación enteral por un corto tiempo (2 - 4 semanas).^{3-5,11,23} Sus desventajas son la dificultad para

la colocación adecuada de la sonda, riesgo de broncoaspiración, incomodidad para el paciente, dificultad con su imagen corporal, irritación crónica de la laringe y el esófago, o ambos.⁷

La gastrostomía es preferible cuando el paciente requiere un periodo largo de alimentación enteral y se puede realizar en cirugía con anestesia general o por gastrostomía endoscópica percutánea (GEP), con anestesia local. La ventaja de su uso es que se puede colocar una sonda de mayor calibre que permitirá el paso de fórmulas comerciales y licuados caseros. Es necesario considerar el factor económico al tomar esta decisión.^{3,5,24} Las complicaciones asociadas con la sonda de la gastrostomía son: filtración alrededor del catéter, excoiación de la piel, sensibilidad, dolor o incomodidad, granulación crónica del aparato gastrointestinal, hemorragia gástrica o peritoneal, erosión o perforación gástrica o infección, absceso o peritonitis.^{4,11}

La GEP, en comparación con la vía nasogástrica, reduce los días de estancia hospitalaria y la aceptación por parte de los pacientes es alta.²⁵⁻²⁶ Si se opta por usar la vía gástrica, la Asociación Americana de Gastroenterología recomienda la GEP.²⁷

La yeyunostomía no es muy usada en estos pacientes y se reserva para individuos con una laringofaringoesofagotomía total con un ascenso gástrico o en pacientes con enfermedad gástrica intensa, aunada al cáncer de cabeza y cuello.³

• Alimentación parenteral

El uso sistemático de la alimentación parenteral no se recomienda en pacientes que reciben quimioterapia, porque se asocia con incrementos en la morbilidad y complicaciones, que incrementan los días de hospitalización y su costo.²⁷ Ofrece al paciente una vía para nutrirse de forma adecuada y mejorar su estado de nutrición antes de cualquier tratamiento médico.³

Conclusiones

Los pacientes que padecen cáncer de cabeza y cuello con frecuencia se encuentran desnutridos. El tratamiento puede incluir cirugía, radioterapia y quimioterapia, las cuales aumentan el estrés metabólico.

El soporte nutricional de los pacientes con desnutrición intensa debe iniciarse antes de la cirugía, para restablecer su estado de nutrición, incrementando la posibilidad de disminuir la morbilidad, mortalidad, días estancia en el hospital y los costos de tratamiento totales.

Una completa evaluación del estado de nutrición, el establecimiento de un plan alimentario y el monitoreo continuo apoyan el éxito del tratamiento multimodal y en consecuencia aumentan la calidad de vida.

El uso indiscriminado de un soporte nutricional especializado no está indicado en el paciente bien nutrido ni en el desnutrido moderado, debido a que se anticipa que podrán lograr una ingestión oral adecuada en un periodo breve. Sin embargo, la evaluación nutricional inicial y consecutiva debe formar

parte integral del tratamiento.

La vía enteral es la preferida cuando la oral no es posible; para ello, la gastrostomía endoscópica percutánea (GEP) ha mostrado buenos resultados globales.

Aún existen muchas inquietudes y líneas de investigación en cuanto a las vías de administración, la composición de la dieta y los suplementos nutricios preoperatorios.

Hoy día, se da más importancia al trabajo en equipo multidisciplinario para que el paciente obtenga mayor beneficio de los tratamientos disponibles y la dedicación individual y continua que requiere.

Debe insistirse que un buen estado de nutrición favorece una mayor tolerancia a los tratamientos oncológicos, favoreciendo una rápida y mejor recuperación.

Bibliografía

1. Cooper DA, Eldridge AL, Peters JC. Dietary carotenoids and certain cancers, heart disease, and age-related macular degeneration: A review of recent research. *Nutrition Reviews* 1999;57(7):201-214.
2. Souba WW. Section 2 Nutritional Support. En: DeVita WT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer principles & practice of oncology. Vol. 2, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:2841-2857.
3. Bumpous JM, Snyderman CH. Chapter 8 Nutritional considerations in patients with cancer of the head and neck. Myers EN, Suen JY. Cancer of the head and neck. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996:105-116.
4. Dudrick SJ, Brown VV, Biggs CG. Chapter 3 Nutritional management of patients with head and neck tumors. Thawlex SE, Pange WR, Batsakis JG, Linders RD. Comprehensive management of head and neck tumors. Vol 1. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999: 45-58.
5. Sheldon JM, Shike M. Chapter 10. Nutritional Management of patients with head and neck cancer. Harrison LB, Sessions RB, Hong WK. Head and neck cancer. A multidisciplinary approach. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers, 1999:169-177.
6. Martín Villares C, San Roman Carbajo J, Fernández Pello ME, et al. Nutritional status in head and neck cancer patients: the impact on the prognoses. *Nutrición Hospitalaria* 2003;18(2):91-94.
7. Brown P. Nutrition and cancer. *Medsurg Nursing* 1999;8(6).
8. Dirección General de Epidemiología. Registro histopatológico de neoplasias malignas 1999. México: Secretaría de Salud 2001.
9. Dirección General de Epidemiología. Sistema epidemiológico y estadístico de defunciones (CIES-10), México: Secretaría de Salud, 2002.
10. Manqueen CE, Frost G. Visual analogue scales: a screening tool for assessing

- nutritional needs in head & neck radiotherapy patients. *J Hum Nutr Dietet* 1998;11:115-124.
11. Schattner M. Enteral nutritional support of the patient with cancer. Route and role. *J Clin Gastroenterol* 2003;36(4):297-302.
12. Gaziano JE. Evaluation and management of oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer. *Cancer Control Journal of the Moffitt Cancer Center. Cancer Control* 2002;9(5):400-409.
13. Detsky AS, McLaughlin Jr, Baker JP, et al. What is Subjective Global Assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:8-13.
14. Newton JM, Halsted CH. Clinical and functional assessment of adults. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, ed. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1999:895-902.
15. Isenring E, Bauer J, Capra S. The scored Patient-generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) and its association with quality of life in ambulatory patients receiving radiotherapy. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(2):305-309
16. DeWys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980;69:491-497.
17. Beaver ME, Matheny KE, Roberts DB, Myers JN. Predictors of weight loss during radiation therapy. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2001;125(6):645-648.
18. Zogbaum AT, Farkas, S, Pease CR, et al. Enteral feedings are associated with improved adherence to radiation treatment prescription and weight maintenance in head and neck cancer patients. *J Am Dietetic Assoc* 1996;96 (supl):A-35 Abstract.
19. Dawson ER, Morley SE, Robertson AG, Soutar DS. Increasing dietary supervision can reduce weight loss in oral cancer patients. *Nutrition and Cancer* 2001;41(1&2):70-74.
20. Lees J. Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy at a regional oncology centre. *European Journal of Cancer Care* 1999;8:133-136.
21. Shils ME, Shike M. Nutritional support of the cancer patient. Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, ed. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1999:1297-1325.
22. De Luis Roman D, Aller de la Puente R, De Luis Roman J, et al. Home enteral nutrition: analysis of efficiency in a Health District. *Rev Clin Esp* 2003;203(7):317-320.
23. Daly JM, Hearne B, Dunaj J, et al. Nutritional rehabilitation in patients with advanced head and neck cancer receiving radiation therapy. *Am J Surg* 1984;148:514-520.
24. Mekhail TM, Adelstein DJ, Rybicki LA, et al. Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma. Is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube? *Cancer* 2001;91(9):1785-1790.
25. Gibson S, Wenig BL. Percutaneous endoscopic gastrostomy in the management of head and neck carcinoma. *Laryngoscope* 1992,102:977-980.
26. Saunders JR Jr, Brown MS, Hirata RM, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with head and neck malignancies. *Am J Surg* 1991;162:381-383.
27. American Gastroenterological Association Patient Care Committee. American Gastroenterological Association technical review on tube feeding for enteral nutrition. *Gastroenterology* 1995;108(4): 1262-1301.

Tumor del estroma gastrointestinal y disfagia.

Presentación de un caso

Antonio Beltrán Rodríguez, Rogelio Martínez Macías, Isabel Pacheco Álvarez, Sergio Arizmendi Issasi

Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD.

Resumen

Objetivo. Informar un caso de tumor del estroma gastrointestinal (GIST) del esófago, con presentación clínica de disfagia y su tratamiento. Descripción breve de esta entidad.

Femenina de 35 años con padecimiento de cinco años de disfagia a sólidos que, de forma paulatina, se hizo mayor a líquidos. Estudio endoscópico con informe de tumor submucoso a 32 cm de la arcada dentaria superior, que ocluía el 80% de la luz. No se tomó biopsia. La tomografía computada mostró tumor de 4 x 6 cm en la unión gastroesofágica y cuando se sometió a toracotomía izquierda, se encontró un tumor de apariencia fibrosa de 6 cm, localizado entre la capa mucosa y muscular del tercio distal del esófago. Se realizó enucleación y el informe histopatológico señaló un tumor del estroma gastrointestinal. El análisis inmunohistoquímico resultó positivo para C-kit. Después de 10 días, la paciente salió del hospital en buenas condiciones.

Los GIST son los tumores del mesenquima más frecuentes del aparato gastrointestinal. Se les relaciona con las células intersticiales de Cajal y la expresión del CD 117, un receptor del C-kit, es un marcador útil.

El caso que se presenta, se manifestó como un carcinoma de la unión gastroesofágica, ocasionando disfagia, por lo que se debe considerar a esta entidad dentro del diagnóstico diferencial del carcinoma.

Palabras clave: tumores del estroma gastrointestinal, disfagia, cáncer de esófago

Summary

35 years old female, she was studied for five years of progressive dysphagia, lately for liquids. Weight lost not quantified. Endoscopy was realized reporting submucous tumor, 32 cm from superior theet arch, with oclusion of 80% of aeosophagus lumen. They didn't take any biopsy. Computed tomography reveals esophagic tumour of 4 x 6 cm, nearly gastroesophagic junction. A left-thoracotomy was realized, finding a 4 x 6 x 3 cm tumour, localized between the submucous and the muscularis layer, in the distal third of the esophagus, without invasivity or mediastinal node disease. An enucleation was realized and the histopatological report point: gastrointestinal stromal tumor. C-Kit was positive in the immunochemical analisis. The patient was discharged 10 days after the surgery in good health.

Gastrointestinal stromal tumors is the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. A relationship with interstitial cells of Cajal has been proposed, and expression of CD 117, the c-kit receptor, has been suggested as a marker of GIST.

This case was manifested like a gastroesophagic junction carcinoma, causing dysphagia, therefore it must considerate to this entity in the differential diagnosis of carcinoma.

Key words: *gastrointestinal stromal tumors, dysphagia, esophagic carcinoma*

Caso clínico

Se trata de una mujer de 35 años sin antecedentes de importancia. Tuvo una evolución de cinco años con disfagia a sólidos que se acentuó hasta llegar a la intolerancia parcial a líquidos tres meses antes de su ingreso. Se estudió fuera de la unidad y se le realizó una endoscopia, durante la cual fue hallado un tumor submucoso de 32 cm de la arcada dental superior, hipervascularizado, por lo que no se tomó biopsia.

La tomografía computada mostró un tumor de alrededor 4 x 6 cm a nivel de la unión gastroesofágica (ver figura 1).

No hubo evidencia de afección ganglionar mediastinal ni datos de invasividad. Fue sometida a toracotomía anterolateral izquierda y se le detectó un tumor de 4 x 6 x 3 cm (ver figura 4 y 5), localizado entre la capa muscular y la mucosa del tercio distal del esófago. Se le realizó resección de tal tumor.

El análisis histopatológico informó un tumor del estroma gastrointestinal (ver figura 6 y 7). La paciente salió del hospital 10 días después y se le encontró en buen estado en general. Hasta la fecha no presenta datos de actividad tumoral.

Correspondencia: Dr. Tito Antonio Beltrán Rodríguez. Cirugía Oncológica. Servicio de Oncología. Hospital General de México O. D. Rosa Estrella núm. 33. Molino de Rosas. 04710. México DF. Email: tonysurgeon@hotmail.com

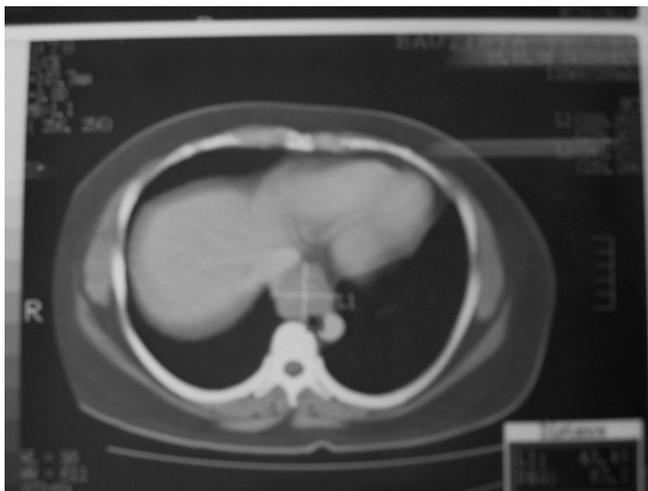


Figura 1



Figura 4

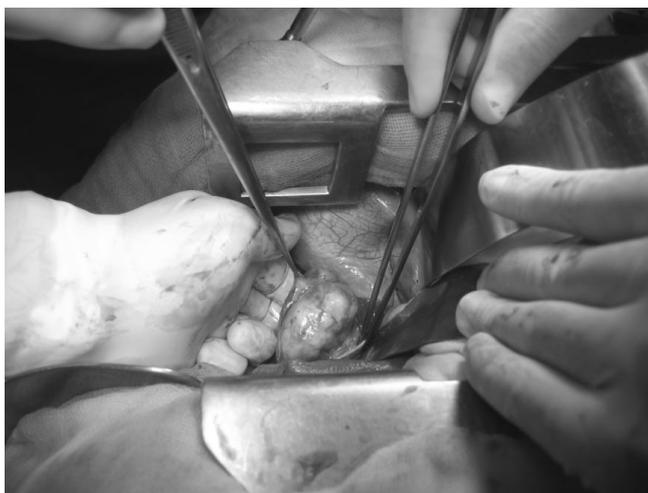


Figura 2

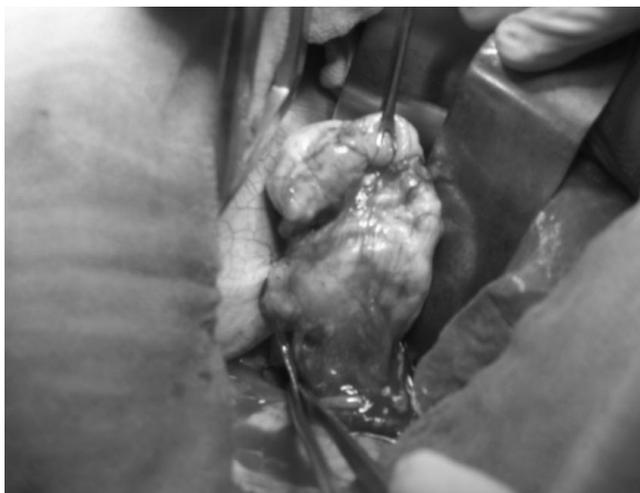


Figura 5

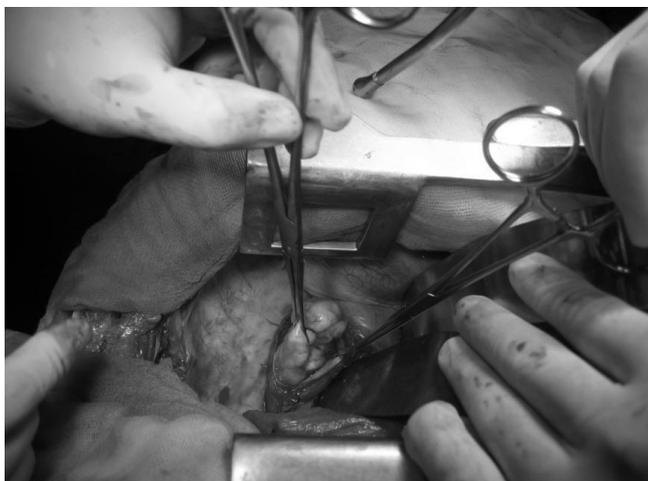


Figura 3

Comentario

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son neoplasias raras que nacen de las células mesenquimatosas del aparato gastrointestinal. Sólo un 5% de los casos se localiza en el esófago.¹ Su histogénesis, clasificación y criterios de diagnóstico están sujetos a controversia. Su potencial maligno es difícil de establecer y hace poco se propuso evaluar varios parámetros tales como tamaño tumoral, localización, invasión a órganos adyacentes, invasión de la mucosa, grado de celularidad, cuenta mitótica, pleomorfismo nuclear, necrosis y grado de proliferación.² Al final, el criterio definitivo de malignidad es la diseminación del tumor más allá del órgano de origen al momento del diagnóstico. Los GIST difieren, clínica y patogenéticamente, de los leiomiomas, schwannomas y tumores gastrointestinales

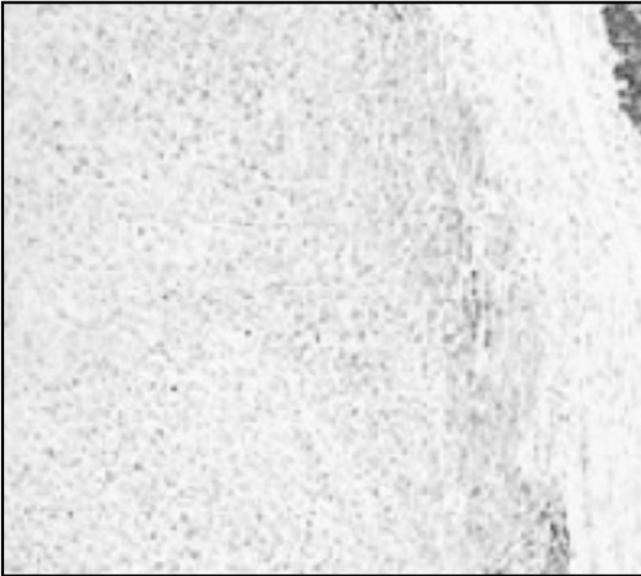


Figura 6

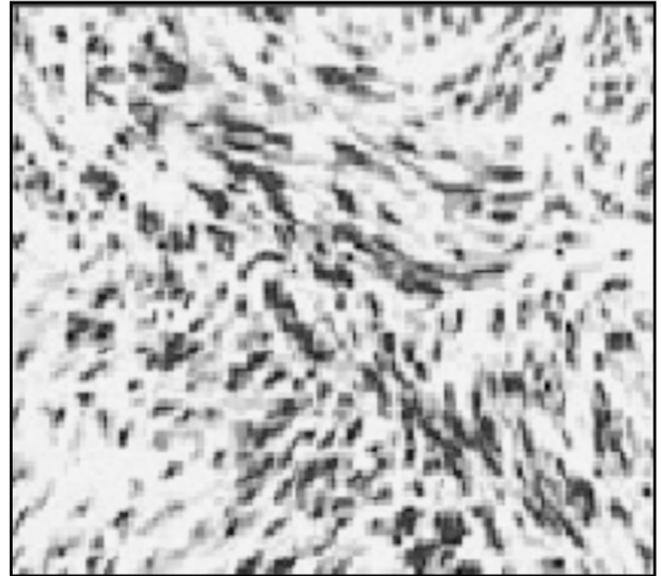


Figura 7

de nervios autónomos.²

Desde hace poco tiempo, se ha propuesto una relación de los GIST con las células intersticiales descritas por Cajal. Los típicos expresan CD 117 y CD 34 (un receptor para la tirosin-kinasa) y en forma poco común, SMA.³ En más del 40% de los tumores la vimentina (marcador para sarcomas) es el único marcador detectado. Sin embargo, 80% de los casos coexpresan CD 34.^{4,5} La mayoría de los tumores esofágicos y rectales expresan CD34 y SMA en igual proporción en comparación con otras localizaciones y la expresión de varios marcadores se relaciona con un mejor pronóstico.

Los leiomiomas son las neoplasias esofágicas mesenquimatosas más comunes y son raras en otras partes del aparato gastrointestinal.⁶ Miettinen y sus colaboradores⁷ han informado una serie de casos en los que los tumores tuvieron un curso indolente y se presentaron en pacientes con edad promedio de 35 años. Los leiomiomas son de índole más agresiva y no expresan CD 117. Por lo general, los tumores de más de 10 cm se relacionan con un mayor número de mitosis.⁸

La paciente desarrolló a lo largo de cinco años un tumor que al final no fue invasor. El cuadro clínico sugirió patología neoplásica; sin embargo, el comportamiento insidioso y la

ausencia de invasión y de enfermedad ganglionar, concluyó en un problema benigno.

La marcada respuesta clínica a los tumores que expresan el C-kit al inhibidor de la tirosin-kinasa ST1571 (Imatinib), la harían candidata al tratamiento molecular, sólo al haber cumplido los criterios de malignidad.^{9,10} Sin embargo, ante este comportamiento sólo se mantendrá en vigilancia

Bibliografía

- 1.Chan JK. Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract: a paradise for acronyms (STUMP, GIST, GANT, and now GIPACT), implication of c-kit in genesis, and yet another of the many emerging roles of the interstitial cell of Cajal in the pathogenesis of gastrointestinal diseases? *Adv Anat Pathol.* 1999;6:19-40.
- 2.Leah S, Douglas L. Gastrointestinal Tumors. *Cancer control.* 2001;8(3) 256-261.
- 3.Lux ML, Rubin BP, Biase TL y cols. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol.* 2000;156:791-795.
- 4.Mazzia C, Porcher C, Jule Y y cols. Ultrastructural study of relationships between c-kit immunoreactive interstitial cells and other cellular elements in the human colon. *Histochem Cell Biol.* 2000;113:401-411.
- 5.Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol.* 1999;30:1213-1220.
6. Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo-Rikala M. Gastrointestinal stromal tumors: value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol.* 1995;19:207-216.
- 7.Sakurai S, Fukasawa T, Chong JM, y cols. C-kit gene abnormalities in gastrointestinal stromal tumors (tumors of interstitial cells of Cajal). *Jpn J Cancer Res.* 1999;90:1321-1328.
- 8.Schmid S, Wegmann W. Gastrointestinal pacemaker cell tumor: clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study with special reference to c-kit receptor antibody. *Virchows Arch.* 2000; 436:234-242.
- 9.Seidal T, Edvardsson H. Expression of c-kit (CD117) and Ki67 provides information about the possible cell of origin and clinical course of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology.* 1999; 34:416-424.

Tumor carcinoide sincrónico del intestino medio

Efraín A. Medina-Villaseñor, Rogelio Martínez-Macias, Luis R. Díaz Rodríguez, Rosalva Barra Martínez, Mario de la Garza, Ricardo Alberto Ybarra Yee, Elvia Neyra Ortíz

Servicio de tumores mixtos, Unidad de Oncología, Hospital General de México OD

Resumen

Introducción. Los tumores carcinoideos son neoplasias de las células endocrinas del intestino que son, por lo general, asintomáticos o hallazgos en laparotomías.

Objetivo. Describir el caso de una paciente con obstrucción intestinal por tumor carcinoide sincrónico de íleon y que desarrolló síndrome carcinoide.

Descripción del caso. Femenina de 45 años, con oclusión intestinal, y antecedente de dolor abdominal, una tomografía de pelvis con tumor en anexo derecho. Se realizó laparotomía y se encontraron dos lesiones de aspecto neoplásico en íleon terminal, además se llevó a cabo resección intestinal que informó patología carcinoide intestinal múltiple, estenosis anular de la pared y obstrucción de la luz intestinal y ganglios (2) mesentéricos metastáticos. Reingresó a los 36 meses, por cuadro de oclusión intestinal. Se efectuó laparotomía exploradora que demostró la existencia de carcinomatosis peritoneal y metástasis hepáticas; tumor en íleon terminal que disminuía la luz intestinal. En el posoperatorio presentó síndrome carcinoide; recibió tres ciclos de quimioterapia con platino y etopósido, con respuesta parcial sin reacciones adversas, logrando paliar los síntomas.

Conclusiones. Un 30% de los carcinomas del intestino delgado son múltiples, por lo que es necesaria la búsqueda de otras lesiones. Los pacientes con tumor carcinoide sincrónico tienen un riesgo mayor para desarrollar síndrome carcinoide y un mal pronóstico para los que padecen tumor único.

Palabras clave: tumor carcinoide, síndrome carcinoide, obstrucción intestinal

Introducción

Los tumores carcinoideos son neoplasias de las células endocrinas del intestino y fuera del aparato digestivo pueden originarse en pulmón, páncreas, tracto biliar, timo y ovario.¹ Constituyen el 19% de los tumores del intestino delgado, 30% son malignos y 25% de las neoplasias del aparato gastrointestinal. De ellos, 90% se encuentran localizados al íleon, son asintomáticos o hallados en laparotomías y necropsias. Cuando presentan síntomas, el más común es dolor abdominal vago e inespecífico.²

Estos tumores tienen la característica de presentar una con-

Correspondencia: Dr. Efraín A. Medina Villaseñor. Av. Morelos núm. 11, Los Reyes la Paz, Estado de México. CP 56400 Email: efra73@hotmail.com

Summary

Introduction. Carcinoids are endocrine tumors of the gastrointestinal tract. These tumors are often silent, asymptomatic tumors discovered incidentally at laparotomy.

Objective. To describe the case of a patient with intestinal obstruction due to synchronous carcinoid tumor of the ileum.

Case description. A woman, 45 years old, with a history of abdominal pain. CT scan with pelvic tumour. She was taken to the operating room for exploratory laparotomy. There were intestinal obstruction due to a two strictures of the ileum. The small bowel and mesentery were resected. The histopathologic report was of synchronous carcinoid tumor of the ileum with two regional lymph nodules. Presenting with intestinal obstruction after 36 months. TC scanning revealed liver metastases, intestinal obstruction, a mass in the ileum.

Was subjected to exploratory laparotomy, which revealed peritoneal metastases, liver metastases, a tumor in the distal small bowel. Enteric bypass was the surgical alternative.

Carcinoid Syndrome was present in the postoperative period. She received three cycles of chemotherapy cisplatin and etoposide with a partial response, no adverse effects, with controlling the symptoms.

Conclusion. Patients with synchronous carcinoid tumor have a greater risk of developing the carcinoid syndrome, and have a poorer prognosis than patients with solitary tumors.

Key Words: carcinoid tumor, carcinoid syndrome, intestinal obstruction

siderable morbilidad en virtud de que ocasionan una secreción hormonal excesiva: serotonina, prostaglandinas, quininas y otra variedad de hormonas, lo que produce síndrome carcinoide,³ que se observa sólo en el 10% de los pacientes, pasan directamente a la circulación sistémica, eludiendo el metabolismo hepático. Los síntomas más frecuentes son diarrea acuosa, enrojecimiento, sudoración, respiración jadeante, disnea, dolor abdominal, hipotensión, insuficiencia del ventrículo derecho secundario e insuficiencia tricúspide o estenosis pulmonar provocadas por fibrosis endocárdica.⁴

Objetivo

Describir el caso de un paciente con obstrucción intestinal



Figura 1. Aspecto externo del intestino con estenosis



Figura 2. Intestino al corte con tumor que obstruye la luz y metástasis ganglionares

por un tumor carcinoide sincrónico de íleon, tratado quirúrgicamente, y que desarrolla síndrome carcinoide en el curso de la enfermedad.

Descripción del caso

Mujer de 45 años de edad, originaria de Fresnillo, Zacatecas con residencia en la ciudad de México, con antecedentes de madre finada por cáncer gástrico. Ingresó al servicio de Oncología del Hospital General de México OD, en octubre de 1999, por un cuadro de oclusión intestinal secundario a probable tumor de ovario derecho, caracterizado por dolor abdominal tipo cólico, náusea, vómito, distensión abdominal, ausencia de evacuaciones en los tres días previos, sin canalizar gases por recto. En la exploración física se encontró una temperatura de 36.7°C, con FC 110x', mal hidratada y cardiopulmonar sin compromiso, abdomen globoso, ausencia de ruidos intestinales, datos de irritación peritoneal y en la fosa iliaca derecha se palpó un plastrón. El diagnóstico de

abdomen fue dilatación de asas del intestino delgado, con niveles hidroaéreos. La paciente refería antecedentes de dolor abdominal de seis meses de evolución previos a su ingreso y una tomografía de pelvis informó masa tumoral de contornos lobulados y que mostró reforzamiento periférico, en anexo derecho adyacente a la pared lateral derecha del útero.

Se realizó laparotomía exploradora por patología anexial y se observó dilatación de asas intestinales y aproximadamente a 30 cm y 50 cm de la válvula ileocecal dos lesiones de aspecto neoplásico, sin evidencia de metástasis regionales o a distancia (ver figura 1). Se realizó resección intestinal de aproximadamente 50 cm con anastomosis terminal en dos planos.

El informe de patología fue carcinoide intestinal múltiple, diferenciado de tipo clásico con dos lesiones de aspecto neoplásico, la primera a 50 cm de la válvula ileocecal, con dimensiones de 1.5 cm con estenosis anular de la pared intestinal e infiltración a todo el espesor de la pared hasta la capa muscular, con ulceración secundaria, cambios inflamatorios y actividad fibroblástica. La segunda lesión a 30 cm de la válvula ileocecal, con obstrucción de la luz y cambios isquémicos de íleon terminal, bordes quirúrgicos intestinales y vasculares libres y ganglios linfáticos (2) mesentéricos con metástasis por carcinoide diferenciado con extensión extraganglionar e invasión perivascular de vasos mesentéricos (ver figura 2).

La evolución posoperatoria fue satisfactoria; se indicó método adyuvante con quimioterapia; sin embargo, la paciente rechazó el tratamiento médico. Se mantuvo en control, sin datos de actividad tumoral o presencia de síndrome carcinoide, dejando de asistir a consulta a los 12 meses de seguimiento. La paciente reingresó al servicio de tumores mixtos de la unidad de Oncología, el día 18 de Mayo del 2002, por un cuadro de oclusión intestinal. Se informó dolor abdominal tipo cólico en fosa iliaca derecha, con náusea y vómito de contenido gástrico, imposibilidad para expulsar gases, con datos de deshidratación, hipersensibilidad en fosa iliaca derecha y peristalsis disminuida. El diagnóstico informó abdomen con niveles hidroaéreos en íleon y yeyuno. Se inició el tratamiento médico y mejoró su estado de deshidratación. Se solicitó TAC de abdomen que informó en hígado tres imágenes hipodensas de contornos difusos en ambos lóbulos, sugestivas de en relación a metástasis hepáticas. Con el medio de contraste se observó una dilatación de asas de delgado, a nivel de íleon terminal, una imagen de contornos irregulares y heterogénea que permitía el paso de una escasa cantidad de medio de contraste (ver figuras 3, 4, 5).

La paciente fue sometida a laparotomía exploradora por un cuadro de oclusión intestinal. Los hallazgos quirúrgicos fueron: carcinomatosis a peritoneo parietal y visceral en intestino delgado, colon, epiplón y múltiples metástasis hepáticas en ambos lóbulos. Tumor en íleon terminal de 4 x 5 x 6 cm de consistencia dura, infiltrante, que disminuía la luz intestinal, además de la presencia de líquido de reacción



Figura 3. Metástasis hepáticas



Figura 4. Imagen en íleon terminal, contornos irregulares, heterogénea

peritoneal. No fue posible resear el tumor debido a la gran actividad tumoral y múltiples metástasis hepáticas. Se realizó biopsia, omentectomía parcial, derivación intestinal ileo transversa anastomosis, latero y lateral en dos planos, con fines paliativos. La evolución fue favorable; se restableció el tránsito intestinal y egresó del hospital hacia su domicilio al sexto día del posoperatorio.

La paciente presentó síndrome carcinoide caracterizado por diaforesis, enrojecimiento, diarrea acuosa intermitente y el ácido 5 hidroxindolacético en orina de 24 horas de 24.4 mg/24h (normal <6.0mg/24).

Inició tratamiento de quimioterapia paliativa el 29 de Julio del 2002 y recibió tres ciclos de quimioterapia a base de platino 150 mg y etopósido 150 mg/día/3 días, con respuesta



Figura 5. Dilatación de asas de delgado

parcial (<50%) sin efectos adversos, lo que logró paliar los síntomas. Hoy día, sigue con vida y continúa tratamiento con Karnofsky del 100% y ECOG de 0, con actividad tumoral hepática por tomografía, en vigilancia del servicio.

Comentario

El tumor carcinoide de intestino delgado es pocas veces diagnosticado de forma temprana. Los casos típicos presentan síntomas inespecíficos y en un 50% cursan con síntomas de obstrucción intestinal mecánica o con antecedentes de síntomas gastrointestinales vagos.⁴ El síndrome carcinoide clásico se observa en el 5% de los pacientes con tumor carcinoide del intestino delgado.⁵ En el caso descrito, la paciente presentó en las dos ocasiones datos de oclusión intestinal, sin sospechar la presencia de tumor carcinoide o neoplasia del aparato gastrointestinal; el hallazgo fue incidental tal como se informa en la literatura internacional.^{6,7,8} Presentó síndrome carcinoide en el posoperatorio, una vez que se confirmó la presencia de metástasis hepáticas.

Un tercio de los pacientes tienen tumor carcinoide sincrónico del intestino delgado. El tratamiento quirúrgico es el mismo que para el tumor carcinoide único.⁹ En este caso, presentó dos lesiones estenóticas en íleon terminal, que disminuían la luz intestinal en más del 50%.

Los pacientes con tumor carcinoide múltiple de íleon tienen menor edad que los pacientes con tumor único (55 vs 63 años). Existe una alta relación entre tumor carcinoide sincrónico y el síndrome carcinoide.¹⁰ La paciente tenía alrededor de 50 años, con una presentación más joven en relación a lo descrito por la literatura, en donde el promedio para tumor carcinoide es de 62.9 años.⁶

El manejo quirúrgico del tumor primario incluye una

relación amplia del tumor visible, junto con una completa resección del mesenterio de sustento, para control local de la enfermedad.¹¹

El principal objetivo terapéutico en los carcinoides con metástasis hepáticas es controlar los síntomas del síndrome carcinoide. La resección de metástasis hepáticas voluminosas, incluso si es incompleta, consigue remisiones sintomáticas prolongadas. En lesiones irresecables, se puede obtener una remisión a corto plazo de los síntomas con una desarterialización o embolización arterial con o sin quimioterapia, criocirugía, ablación con radiofrecuencia, radiación interna e incluso trasplante hepático.¹² El tratamiento sintomático de los pacientes con síndrome carcinoide está encaminado a la paliación de los síntomas específicos y debe ser individualizado. Los fármacos más empleados son el octreotide, ciprostadina, antihistamínicos y metisergida.

Los tumores carcinoides tienden a ser resistentes a muchos agentes terapéuticos y no existe un régimen estándar para el tratamiento de tumores irresecables. Los agentes únicos que han mostrado utilidad incluye al 5FU, doxorubicina e interferón recombinante humano o Alfa 2a y 2b; sin embargo, la respuesta es del 10 y 20%, con una duración menor a seis meses, y la remisión completa es rara. La quimioterapia combinada presenta una respuesta del 25-35%, < 9 meses y con remisión completa mínima, cuando se emplean combinaciones de metotrexate + ciclofosfamida, doxorubicina + espectocitosina o 5FU + espectocitosina.¹³ En este caso se utilizó un esquema a base de etopósido y platino. Hoy día, la paciente se encuentra asintomática, la paliación lograda fue excelente, pero persisten las metástasis hepáticas en el control tomográfico.

El pronóstico en pacientes con tumores carcinoides del intestino delgado es, en la mayoría de los casos, mejor que en aquellos con adenocarcinoma y depende de diversos factores, entre los que se incluye tamaño del tumor, profundidad de invasión, presencia de nódulos linfáticos y metástasis hepáticas.²

Otros variables identificadas como significativas por análisis univariados, son la falta de síntomas, una completa resecabilidad y el patrón de crecimiento histológico.¹¹ En general, el tumor carcinoide puede caracterizarse por un crecimiento indolente. En ausencia de metástasis la resección completa de tumores carcinoides localizados produce entre un 75 y 94% de super-

vivencia a cinco años, y con afectación ganglionar regional se han publicado tasas de supervivencia de entre el 45 y el 90%. El caso analizado es de mal pronóstico por la presencia de metástasis hepáticas, tumor sincrónico, metástasis ganglionares y un grado de invasión a todo el espesor de la pared, por lo que se espera una supervivencia a cinco años de entre el 19 y el 54%, como se informa en la literatura internacional.¹¹

Conclusiones

El manejo quirúrgico para tumores sincrónicos es similar al que se ofrece en casos de tumores carcinoides únicos. Un 30% de los carcinomas del intestino delgado son múltiples, por lo cual es importante la búsqueda de otras lesiones primarias restantes, antes de finalizar el acto quirúrgico. Los pacientes con carcinoide metastático deben recibir tratamiento sistémico, a excepción de aquellos que presentan oclusión intestinal, isquemia o mala respuesta al tratamiento médico. Los que padecen tumor carcinoide sincrónico tienen mayor riesgo de desarrollar síndrome carcinoide y es un mal pronóstico para aquellos con tumor único.

Bibliografía

1. Boushey RP, Dackiw AP. Carcinoid tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2002; (4): 319-26.
2. Sjoblom SM. Clinical presentation and prognosis of gastrointestinal carcinoid tumors. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 779.
3. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340: 858-868.
4. Feig BW, Berger DH, Fuhrman JM. Small bowel carcinoid tumors. En *The MD Anderson Surgical Oncology Handbook*-2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins;2000.p164.
5. Onaitis MW, Kirshborn PM, Hayward TZ, et al. Gastrointestinal Carcinoids Characterization by site of origin and hormone production. *Am Surg* 2000; 232: 549-556
6. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of Carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813-29.
7. Sandor A, Modlin IM. A retrospective analysis of 1570 Appendiceal Carcinoids. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 422-8.
8. Aiello Crocifoglio V, Flores Flores G, Oñate Ocaña LF, Mondragón Sánchez R, Ruiz Molina JM, Terán Porcallo MA. Tumores del intestino delgado. *Rev Gastroenterol Mex* 1997 ; 62: 167-74.
9. Kendrick ML, Van Heerden JA. Small bowel Carcinoid tumors. En: *Current Surgical Therapy*, 7th ed. St Louis: *Mosby Press*; 2001. p.167-70.
10. Yantiss RK. Solitary versus multiple carcinoid tumors of the ileum: a clinical and pathologic review of 68 cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 27: 811-7.
11. Daniel G. Coit. Cancer of the gastrointestinal tract. Cancer of the small intestine. In: *De Vita Vicent T Jr, Hellman Samuel, Rosenverg Stevent A. Cancer principles & practice of oncology*, 5th ed. Lippincott Raven Philadelphia, Pennsylvania: 1997
12. Vries H. Diagnostic, surgical and medical aspect of the midgut carcinoids. *Cancer Treat Rev* 2002; 28: 11-25.
13. Brower ST, Benson AB, Myerson RJ. Carcinoid Tumors of the GI Tract. In: *Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD. Cancer Management: A multidisciplinary Approach*. 6th ed. PRR, Inc. Melville, NY: 2002. 267-70.

Premio Nacional en Oncología 2004

“Dr. Guillermo Montaña Islas”

CONVOCATORIA

La Sociedad Mexicana de Oncología, AC cumpliendo con uno de sus objetivos que es el de fomentar la investigación de la Oncología en sus diferentes áreas, convoca a la comunidad médico-científica a participar para el presente premio.

CATEGORIAS

Los trabajos aceptados se inscribirán en una de las siguientes áreas de Investigación:

- Biomédica básica
 - Biomédica epidemiológica.
1. Cada participante deberá seleccionar el área en donde concursará su trabajo.
 2. El jurado designado por la Sociedad Mexicana de Oncología, estará conformado por personalidades de reconocido prestigio académico y científico en cada una de las áreas.
 3. Las decisiones del Jurado serán inapelables.
 4. La Sociedad Mexicana de Oncología comunicará el dictamen el viernes 17 de septiembre del 2004 en forma escrita a los participantes.
 5. La premiación se llevará a cabo durante el XXIII Congreso Nacional de Oncología, a realizarse del 20 al 23 de Octubre del 2004, en el Hotel Fiesta Americana en la ciudad de Mérida, Yucatán

BASES

1. Podrá concursar cualquier profesional de la salud o investigador nacional o extranjero residente en México que haya realizado su trabajo en instituciones nacionales, ya sean públicas o privadas.
2. Sólo podrá concursar un candidato y su grupo en un área.
3. No participarán trabajos de investigación promovidos o patrocinados por la Industria Farmacéutica.
4. Los miembros del jurado no podrán ser autores ni coautores de los trabajos de investigación participantes de su misma categoría.
5. La Sociedad Mexicana de Oncología se reservará el derecho de publicar los resúmenes en las memorias el XXIII Congreso Nacional de Oncología del 2004.
6. El autor deberá inscribirse al XXIII Congreso Nacional de Oncología del 2004, a fin de presentar su trabajo.
7. Los trabajos podrán ser enviados a la Gaceta Mexicana de Oncología para posible publicación, si lo desean los autores, reciban o no el premio. No se devolverán originales.
8. Los puntos no previstos en esta convocatoria serán resueltos por la Mesa Directiva de la Sociedad Mexicana de Oncología.

REQUISITOS

1. Los trabajos deberán ser originales e inéditos.
2. Deberán presentarse en español *in extenso*, de acuerdo con el contenido y secuencia de los formatos convencionales para publicar en revistas médicas con indexación internacional (un original con cinco copias

y en disco de 3.5 o CD).

3. El texto del trabajo deberá ser anónimo, sin nombre de autores o referencias bibliográficas personalizadas, o nombre de la institución en donde se llevó a cabo.
4. Enviar bajo seudónimo, anexando en un sobre cerrado la siguiente Información:
 - Nombre completo, grado académico y posición institucional del investigador y colaboradores.
 - Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del investigador.
 - Lugar donde labora, teléfono, fax y correo electrónico.
 - Lugar donde se llevó a cabo la investigación.
5. Todos los trabajos deberán haber sido aprobados por los Comités de Investigación, Ética o ambos, correspondientes, en los casos que haya lugar.
6. El trabajo deberá ir acompañado por la solicitud de inscripción, en la forma proporcionada por la Sociedad Mexicana de Oncología:
 - En la página electrónica de la Sociedad Mexicana de Oncología: www.smeo.org.mx
 - Solicitándola directamente a la Sociedad Mexicana de Oncología.
7. Los trabajos deberán enviarse a:
Sociedad Mexicana de Oncología, AC
Tuxpan No. 59 PH
Col. Roma Sur CP 06760, México DF
8. La recepción de los trabajos quedará abierta desde el momento en que se publique la convocatoria, hasta el viernes 13 de Agosto del 2004, a las 19:00 horas.
9. No participarán los trabajos que no cumplan con las bases y requisitos de la presente convocatoria.

PREMIACIÓN

1. Sólo habrá un primer lugar.
2. El premio será de:
 - \$ 50,000 mn para el autor.
 - Diploma para el autor.
 - Constancia para el autor y coautores.
 - Se otorgará un diploma de reconocimiento a la institución o instituciones en donde se realizó el trabajo ganador.
3. El premio podrá ser declarado desierto en cualquier área, si a juicio del jurado ningún trabajo reúne los estándares de calidad requeridos.

Favor de comunicarse a:

Tels.: 5574-1454 y 5574-0706

Fax: 5584-1273 E-mail: smeo@infosel.net.mx

México, DF 24 de Febrero de 2004.

Premio Nacional de Investigación en Oncología Año 2004

CONVOCATORIA

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

CATEGORIAS

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

- Cirugía oncológica
- Radioterapia
- Oncología médica
- Oncología pediátrica
- Hemato-oncología

1. Cada participante deberá seleccionar el área en donde concursará su trabajo.
2. El jurado designado por la Sociedad Mexicana de Oncología estará conformado por personalidades de reconocido prestigio académico y científico en cada una de las áreas.
3. Las decisiones del Jurado serán inapelables.
4. La Sociedad Mexicana de Oncología comunicará el dictamen el viernes 17 de septiembre del 2004 en forma escrita a los participantes.
5. La premiación se llevará a cabo durante el XXIII Congreso Nacional de Oncología a realizarse del 20 al 23 de Octubre del 2004, en el Hotel Fiesta Americana en la ciudad de Mérida, Yucatán.

BASES

1. Podrá concursar cualquier profesional de la salud o investigador nacional o extranjero residente en México que haya realizado su trabajo en Instituciones nacionales, ya sean públicas o privadas.
2. Solo podrá concursar un candidato y su grupo en un área.
3. No participarán trabajos de investigación promovidos o patrocinados por la Industria Farmacéutica.
4. Los miembros del jurado no podrán ser autores ni coautores de los trabajos de Investigación participantes de su misma categoría.
5. La Sociedad Mexicana de Oncología se reservará el derecho de publicar los resúmenes en las memorias del XXIII Congreso Nacional de Oncología del 2004.
6. El autor deberá inscribirse al XXIII Congreso Nacional de Oncología del 2004, a fin de presentar su trabajo.
7. Los trabajos podrán ser enviados a la Revista Gaceta Mexicana de Oncología para posible publicación, si lo desean los autores, reciban o no el premio. No se devolverán originales.
8. Los puntos no previstos en esta convocatoria, serán resueltos por la Mesa Directiva de la Sociedad Mexicana de Oncología.

REQUISITOS

1. Los trabajos deberán ser originales e inéditos.
2. Deberán presentarse en español *in extenso*, de acuerdo con el contenido y secuencia de los formatos convenciona-

les para publicar en revistas médicas con indexación internacional (un original con cinco copias y en disco de 3.5 o CD).

3. El texto del trabajo deberá ser anónimo, sin nombre de autores o referencias bibliográficas personalizadas, o nombre de la institución donde se llevó a cabo.
4. Enviar bajo seudónimo, anexando en un sobre cerrado la siguiente información:
 - Nombre completo, grado académico y posición institucional del investigador y colaboradores.
 - Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del investigador.
 - Lugar donde labora, teléfono, fax y correo electrónico.
 - Lugar en donde se llevó a cabo la investigación.
5. Todos los trabajos deberán haber sido aprobados por los Comités de Investigación, Ética o ambos, correspondientes, en los casos que haya lugar.
6. El trabajo deberá ir acompañado por la solicitud de inscripción, en la forma proporcionada por la Sociedad Mexicana de Oncología:
 - En la página electrónica de la Sociedad Mexicana de Oncología: www.smeo.org.mx o
 - Solicitándola directamente a la SMEO.
7. Los trabajos deberán enviarse a la Sociedad Mexicana de Oncología, AC Tuxpan No. 59 PH Col. Roma Sur CP 06760, México DF
8. La recepción de los trabajos quedará abierta desde el momento en que se publique la convocatoria, hasta el viernes 13 de Agosto del 2004, a las 19:00 horas.
9. No participarán los trabajos que no cumplan con las bases y los requisitos de la presente convocatoria.

PREMIACIÓN

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

Favor de comunicarse a:

Tels.: 5574-1454 y 5574-0706
Fax: 5584-1273 E-mail: smeo@infosel.net.mx
México, DF 24 de Febrero de 2004