

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 13, NÚM. 2, MARZO - ABRIL 2014

ISSN: 1665-9201

ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIODICA-UNAM

EDITORIAL

La trascendencia de publicar y la Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO) buscando el consolidarse como opción fundamental

ARTÍCULOS ORIGINALES

PTP1B como factor predictivo de respuesta a paclitaxel y docetaxel en cultivos primarios de cáncer de mama

Factores de riesgo para lesiones orales en niños con leucemia aguda linfoblástica en quimioterapia

Impacto en la sobrevida y el periodo libre de progresión con tratamiento local en pacientes con cáncer de mama metastásico

Tratamiento compasivo con ipilimumab en melanoma metastásico en México: una serie de casos

Adhesión en mujeres con cáncer de mama del Perú

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Historia y estado actual sobre los tipos de procedimientos quirúrgicos realizados en cáncer de mama

CASOS CLÍNICOS

Melanoma y embarazo. Caso clínico de Medicina Crítica en Obstetricia

Metástasis vaginal secundaria a cáncer renal de células claras. Reporte de un caso



www.smeo.org.mx

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



ELSEVIER

www.elsevier.es



GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Mesa directiva 2014 - 2015

Dra. Laura Torrecillas Torres
Presidenta

Dr. Samuel Rivera Rivera
Vicepresidente

Dr. Fernando Aldaco Sarvide
Secretario

Dr. Gregorio Quintero Beuló
Tesorero

Vocales

Dr. Antonio Maffuz Aziz
Dr. Fernando Enrique Mainero Ratchelous
Dr. Germán Calderillo Ruiz
Dra. María de Lourdes Vega Vega
Dr. Enrique Ávila Monteverde

Coordinador de capítulos

Dr. Armando Fernández Orozco

Consejeros

Dr. Jorge Martínez Cedillo
Dr. Rogelio Martínez Macías

Asistente editorial

Guadalupe Palacios Viveros

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Tuxpan 59 PH, Col. Roma, México,
D.F., C.P. 06760
Tel. 55 74 14 54 /
Fax 55 84 12 73
smeo@prodigy.net.mx
www.smeo.org.mx

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

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



ELSEVIER

Editado por:

Masson Doyma México, S.A.
Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8,
Col. Actipan, C.P. 03230,
Del. Benito Juárez, México D.F.
Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

Director General:

Pedro Turbay Garrido

Marzo - Abril 2014, Vol. 13, Núm. 2

Editor en Jefe

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Coeditora

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Coeditor

Dr. Gregorio Quintero Beuló

Editores asociados

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS

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

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS

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

DR. ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR

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

DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE

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

DRA. AURORA MEDINA SANSÓN

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

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

DR. ABELARDO MENESES GARCÍA

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ

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

DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA

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

Comité editorial

DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA

Biología Molecular

DR. MARTÍN GRANADOS GARCÍA

Cabeza y Cuello

DRA. MARÍA DEL CARMEN DUBÓN

PENICHE

Casos de Arbitraje Médico

DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO

Coordinador Científico

DR. FÉLIX QUIJANO CASTRO

Ginecología

DR. ALEJANDRO BRAVO CUELLAR

Inmunología

DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO

Medicina Nuclear

DR. LUIS OÑATE OCAÑA

Metodología y Estadística

DRA. SANDRA PÁEZ AGUIRRE

Oncología Pediátrica

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAID

Piel y melanoma

PSIC. ONCOL. SALVADOR ALVARADO AGUILAR

Psico-Oncología

DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ

Rehabilitación

DR. MARIO CUELLAR HUBBE

Sarcomas y partes blandas y óseas

DR. OSCAR ARRIETA GONZÁLEZ

Tórax y mediastino

DRA. CLAUDIA ARCE SALINAS

Tumores mamarios

DRA. PERLA PÉREZ PÉREZ

Tumores urológicos

DR. EDUARDO ALEJANDRO PADILLA

ROSCIANO

Colon, recto, ano, hígado, vías biliares y páncreas. Tubo digestivo

DRA. MICHELLE ALINE VILLAVICENCIO

QUEJEIRO

Radioterapia

DRA. SILVIA ALLENDE

Cuidados paliativos

DRA. ERIKA RUIZ GARCÍA

Oncología Traslacional

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Contents

EDITORIAL

- The importance of publishing and the Oncology Mexican Gazette (GAMO) searching for consolidation as a fundamental option **89**
Francisco Javier Ochoa-Carrillo

ORIGINAL ARTICLES

- PTP1B as a predictive response factor to paclitaxel and docetaxel in breast cancer culture cells **91**
Julio César Garibay-Díaz, et al.
- Risk factors for oral lesions in children with acute lymphoblastic leukemia in chemotherapy **97**
Araceli Castellanos-Toledo, et al.
- Impact on overall survival and progression free survival of local treatment in patients with metastatic breast cancer **106**
Antonio Maffuz-Aziz, et al.
- Ipilimumab compassionate treatment of metastatic melanoma in Mexico: a case series **112**
Miguel Ángel Álvarez-Avitia, et al.
- Adherence among breast cancer women from Peru **117**
José Méndez-Venegas, et al.

REVIEW ARTICLE

- History and current status of the types of surgical procedures performed in breast cancer **124**
Luis Cruz-Benítez, et al.

Contenido

EDITORIAL

- La trascendencia de publicar y la Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO) buscando el consolidarse como opción fundamental **89**
Francisco Javier Ochoa-Carrillo

ARTÍCULOS ORIGINALES

- PTP1B como factor predictivo de respuesta a paclitaxel y docetaxel en cultivos primarios de cáncer de mama **91**
Julio César Garibay-Díaz, et al.
- Factores de riesgo para lesiones orales en niños con leucemia aguda linfoblástica en quimioterapia **97**
Araceli Castellanos-Toledo, et al.
- Impacto en la sobrevida y el periodo libre de progresión con tratamiento local en pacientes con cáncer de mama metastásico **106**
Antonio Maffuz-Aziz, et al.
- Tratamiento compasivo con ipilimumab en melanoma metastásico en México: una serie de casos **112**
Miguel Ángel Álvarez-Avitia, et al.
- Adhesión en mujeres con cáncer de mama del Perú **117**
José Méndez-Venegas, et al.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Historia y estado actual sobre los tipos de procedimientos quirúrgicos realizados en cáncer de mama **124**
Luis Cruz-Benítez, et al.

Contents

CLINICAL CASES

Pregnancy and melanoma. Clinical case of Critical Care Medicine in Obstetrics 134
Augusto Enrique Trujillo-González, et al.

Vaginal metastases secondary to renal clear cell cancer. Case report 137
Rigoberto Dolores-Velázquez, et al.

Contenido

CASOS CLÍNICOS

Melanoma y embarazo. Caso clínico de Medicina Crítica en Obstetricia 134
Augusto Enrique Trujillo-González, et al.

Metástasis vaginal secundaria a cáncer renal de células claras. Reporte de un caso 137
Rigoberto Dolores-Velázquez, et al.



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

www.elsevier.es



EDITORIAL

La trascendencia de publicar y la Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO) buscando el consolidarse como opción fundamental

The importance of publishing and the Oncology Mexican Gazette (GAMO) searching for consolidation as a fundamental option

El hombre ha sido capaz de crear lenguaje y escritura para así comunicar sus ideas, emociones y necesidades. Con el tiempo, publicar los descubrimientos, las investigaciones, los avances científicos, es concerniente a la ciencia. Todo experimento, estudio clínico, revisión retrospectiva, debe quedar escrito para que otros médicos e investigadores puedan contrastarlo, reproducirlo y utilizarlo a su vez para poder avanzar más. Si se dejaran sólo a la transmisión oral, los resultados serían imprecisos y efímeros, pronto se deformarían y se perderían. Lo que no se documenta acaba no existiendo.

Se puede decir que la ciencia que no se publica no existe, o que lo que no se publica y se difunde no es ciencia. Aunque en algún caso pueda ocurrir, no tiene mucho sentido investigar sólo para satisfacer una curiosidad personal y luego guardarse los conocimientos adquiridos, sin comunicarlos a nadie. A efectos de la sociedad eso sería sólo un pasatiempo, y obviamente el resultado obtenido no pasaría a engrosar el estado del arte, el fondo de conocimientos de la humanidad, sería ignorado como si no se hubiera hecho.

Además de plasmar la investigación en un documento permanente, es imprescindible difundirla. Sería absurdo redactar un informe, con el trabajo que ello conlleva, y luego guardarlo en un cajón o en el disco duro de computadora. Ya que se escribe, hay que tratar de que sea útil a cuantas más personas mejor, tanto para ayudar a que la sociedad prospere como para beneficiarse uno mismo del prestigio que se adquiere al divulgar un trabajo. El compartir a la sociedad la experiencia y el conocimiento personal, es una acción intrínsecamente buena y generosa, y muchos lo agradecerán. Con ello un autor además de contribuir al conocimiento, aumenta su capital social, su aceptación y su valor ante los demás.

La publicación de los resultados alcanzados en las investigaciones es el último paso en el ciclo de la investigación científica. Es deber ético de los investigadores comunicar sus investigaciones, y hacerlo de la forma más eficaz para que su mensaje llegue al mayor número de individuos en su ámbito científico posible. Junto a este inexcusable deber moral, se asienta la otra gran justificación de la publicación en medios de alta circulación: el reconocimiento por parte de los pares, y la promoción académica en las instituciones de investigación.

Por otra parte, los médicos y en especial los oncólogos, necesitamos continuamente información actualizada para mantener nuestra formación profesional o para resolver las dudas que nos plantea el cuidado diario de los pacientes. Para ello, tenemos que ser capaces de acceder, valorar críticamente e incorporar a nuestra práctica clínica la información que continuamente se publica en la literatura científica. Las revistas médicas son la principal fuente de conocimiento, en ellas se publican los resultados de los trabajos de investigación, pero también los comentarios que dichos trabajos suscitan. Son la vía de comunicación entre profesionales, donde se plantea, contrasta y refutan hipótesis nuevas o antiguas, donde se comparten experiencias clínicas y donde se presentan las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas que los expertos emiten.

Los artículos publicados en revistas médicas, recogen la información científica más actual, precisa y objetiva, información que tardará tiempo en llegar a los libros médicos, donde habitualmente se presentará de forma parcial y subjetiva, además de no ser vigente ya cuando estos se publican algunas de las veces.

El contenido de las revistas médicas influye en la vida profesional. No sólo afecta a la forma cómo se maneja a los

* Autor para correspondencia: Av. San Fernando N° 22, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, México D.F., México. Teléfono: (5255) 5568 5013. Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx

enfermos o a las decisiones que toman las autoridades del Sector Salud, también influye en la opinión que tanto los profesionales como la sociedad tienen sobre la salud, el nacimiento, la muerte, el dolor o la enfermedad de los individuos. Nadie puede discutir su papel fundamental en el avance del conocimiento y en la mejora de las condiciones de salud de los pueblos.

Es claro, que no se puede ejercer una medicina responsable, ignorando lo que en el humano ha sido capaz de crear y en un entorno profesional se publica.

Conocer la historia de la Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO) sin duda nos hace sentir orgullosos de pertenecer a ella, ya que nos damos cuenta de la gran posibilidad de investigación y difusión de conocimientos en esta rama: la Oncología. Ahora en el 2014, se cumplen 12 años ininterrumpidos de publicación.

Con gran beneplácito podemos decir que durante este tiempo, se han publicado en los números regulares, 13 en total, más de 500 artículos de gran interés y una cantidad similar de artículos y resúmenes de trabajos libres, como resultado de los Congresos que la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) realiza anualmente, así como la publicación de los suplementos con diferentes tópicos que analizan temas específicos de vanguardia, vigentes y pertinentes.

Con el paso de los años, gracias a la colaboración de diferentes Comités Editoriales que han contribuido a su crecimiento, se han realizado modificaciones a la publicación, que es el órgano oficial de divulgación científica de la SMeO, donde se han hecho una serie de mejoras como un nuevo diseño interior que seguramente han notado, el número de artículos que se publican por número se ha incrementado y los contenidos editoriales han mejorado sustancialmente, además de que actualmente se está publicando a todo color con fotografías tanto clínicas, de estudios, tablas etc., con una gran calidad.

Mantiene su formato original publicando editoriales, artículos originales, artículos de revisión y casos clínicos. Se publica en forma impresa y electrónica, siendo una revista de acceso libre por internet.

Año tras año notamos mayor participación de los oncólogos mexicanos, latinoamericanos e inclusive de otras latitudes; agradecemos su interés en la divulgación de la investigación y estudio de la Oncología.

La GAMO mantendrá sus requisitos apegados a los lineamientos del *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE, por sus siglas en inglés, www.icmje.org). Reforzaremos el Comité Editorial con prestigiados oncólogos internacionales y nacionales, y estamos trabajando para publicarla en formato electrónico *ad-integrum* en el idioma inglés.

Se cuenta con el reconocimiento de Artemisa, LILACS, Imbiomed y Periódica-UNAM.

En este año 2014, la Editorial Elsevier pondrá en marcha un portal directo para mejorar el envío de trabajos en línea. El sistema *Elsevier Editorial System* (EES, por sus siglas en inglés) es usado en revistas de muy alto prestigio e impacto como *The Lancet*, *Cell*, *The American Journal of Cardiology*, o revistas del campo de Oncología como: *European Journal of Surgical Oncology*, *Clinical Lung Cancer*, *Gynecologic Oncology*, *Cancer Genomics*, *Journal of Geriatric Oncology*, *Practical Radiation Oncology*, *Clinical Breast Cancer*, *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, *Reports of Practical Oncology*, *European Journal of Oncology Nursing*, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *Journal of Cancer Policy*, por citar las más relevantes del área.

En los próximos meses, el sistema EES migrará hacia la nueva plataforma Next-EES o EVISE, lo cual permitirá mayor versatilidad y flujo en la recepción, revisión y visualización de los manuscritos.

Gracias a esta migración, nos complace ampliamente informar que la GAMO estará ligada a Scopus, SciVerse y ScienceDirect.

También estaremos trabajando la revista con producción global de Elsevier desde Europa, lo que fortalecerá la revista y todo el proceso de edición de la misma. Los artículos tendrán un *Digital Object Identifier* (DOI, por sus siglas en inglés) para circular en la web y podrán ser citados, habrá artículos en avance en línea, y será diseñada en lenguaje informático XML para repositorios científicos, entre otras cosas.

Asimismo, la revista entrará en proceso de evaluación en PubMed MEDLINE y próximamente esperamos darles una agradable noticia al respecto.

Todo este arduo trabajo no hubiera sido posible sin la entusiasta y comprometida participación de los integrantes de los diferentes Comités Editoriales y revisores, que a lo largo de estos 12 años han contribuido a mantener esta publicación vigente.

Finalmente, felicitamos y agradecemos también a cada uno de los autores de la GAMO desde sus inicios y les reiteramos nuestra invitación a seguir contribuyendo con sus valiosos manuscritos.

Dr. Francisco Javier Ochoa-Carrillo*

Cirujano Oncólogo

Instituto Nacional de Cancerología de México

México D.F., México



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

www.elsevier.es



ARTÍCULO ORIGINAL

PTP1B como factor predictivo de respuesta a paclitaxel y docetaxel en cultivos primarios de cáncer de mama

Julio César Garibay-Díaz^a, Karla Alejandra López-Zelada^a, Elizabeth Escobar-Arriaga^b, Eucario León-Rodríguez^{b,c}, José Esparza-López^d y María de Jesús Ibarra-Sánchez^{d,*}

^aResidencia de Tercer Año de Oncología Médica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

^bServicio de Oncología Médica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

^cJefatura de Oncología Médica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

^dInvestigación en Ciencias Médicas, Unidad de Bioquímica "Guillermo Soberón Acevedo", Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
PTP1B; Paclitaxel;
Docetaxel; México.

Resumen

Introducción: PTP1B participa en la regulación de diversas vías de señalización y en patologías de origen metabólico y cáncer. En los últimos años, se ha demostrado que participa en la tumorigénesis del cáncer de mama. Recientemente, nuestro grupo de investigación demostró que PTP1B regula la expresión de Her2 de manera independiente de la amplificación génica. Sin embargo, se desconoce cómo la expresión de PTP1B afecta la susceptibilidad a fármacos de quimioterapia, en particular los taxanos, los cuales son ampliamente utilizados en el tratamiento del cáncer de mama. Por esta razón, evaluamos el papel de la expresión de PTP1B en la respuesta al tratamiento con paclitaxel y docetaxel.

Material y métodos: Utilizamos cultivos primarios de cáncer de mama con expresión positiva y negativa para PTP1B. Se realizaron ensayos de citotoxicidad mediante la técnica de cristal violeta.

Resultados: La expresión de PTP1B correlaciona con una mayor resistencia a paclitaxel, mientras que el tratamiento con docetaxel indujo una mayor susceptibilidad.

Conclusiones: Nuestros resultados en su conjunto sugieren que la expresión de PTP1B tiene un papel predictivo en la respuesta a taxanos en cultivos primarios de cáncer de mama. Por lo tanto, determinar la expresión de PTP1B en pacientes con cáncer de mama puede ser crucial para elegir el tratamiento.

* Autor para correspondencia: Vasco de Quiroga N° 15, Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14000, México D.F., México. Teléfono: +52 (55) 5487 0900, ext. 2606, 4481. Fax: 5485 3741. Correo electrónico: mibarra@correo.biomedicas.unam.mx (María de Jesús Ibarra-Sánchez).

KEYWORDS

Breast cancer; PTP1B;
Paclitaxel; Docetaxel;
Mexico.

PTP1B predicts response to paclitaxel and docetaxel in breast cancer cells**Abstract**

Introduction: PTP1B participates in the regulation of several signaling pathways and pathologies of metabolic origin and cancer. In the last years, it has been shown that participates in the tumorigenesis of breast cancer. Recently, our investigation group that PTP1B up regulates Her2 in an independent manner of *her2* amplification. However, it is not understood how PTP1B affect the effect of chemotherapy agents, such as taxanes. These drugs are widely used in breast cancer treatment. For this reason, we evaluated the effect of PTP1B in the response to paclitaxel and docetaxel in breast cancer cells.

Material and methods: We used primary breast cancer cells with or without expression of PTP1B. We performed cytotoxicity assays by crystal violet.

Results: The expression of PTP1B correlated with resistance to paclitaxel, and sensitivity to docetaxel.

Conclusions: Overall our data suggest that the expression of PTP1B has a predictive role in the response to taxanes in breast cancer patients and might be crucial to choose taxane treatment.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

El cáncer constituye un problema de salud pública a nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2008 estimó una incidencia de más de 12 millones, y 7.5 millones de muertes por esta causa. El cáncer de mama es el más frecuente en mujeres con 22.9% de nuevos casos (13.8 millones), y también la primera causa de muerte por cáncer en población femenina con 13.7% (458,000)¹. En 2009, el cáncer de mama fue el más frecuente en mujeres estadounidenses con 29% de los casos y el segundo con mayor mortalidad (14%), superado sólo por el cáncer de pulmón. La tasa de incidencia de los 4 principales tipos de cáncer se encuentra en decremento, excepto para cáncer de mama que se muestra estable desde 2005². En mujeres mexicanas es el primer lugar en incidencia (21% de los casos) y mortalidad por cáncer (10%)¹.

El tamaño tumoral y la existencia de metástasis axilares ganglionares son considerados los principales factores con valor pronóstico. El análisis de un extenso número de casos ha determinado que la sola presencia de ganglios axilares positivos disminuye la supervivencia global en 40% a 5 años (de 94% hasta 54%). De acuerdo a la clasificación histopatológica del cáncer de mama el subtipo clínico más agresivo es el ductal infiltrante y se diferencia de otros menos agresivos como el medular, mucinoso y papilar³. La expresión de receptores de estrógeno y progesterona son marcadores con un valor predictivo y pronóstico, en base a su expresión resulta factible escoger terapias hormonales como tratamientos únicos o concomitantes⁴. Otro marcador relevante, es la expresión del receptor Her2⁵, su determinación permite seleccionar el 20% de los casos que se benefician de tratamiento con terapia blanco con trastuzumab, lapatinib o pertuzumab⁶⁻⁹. Existen otros marcadores pronósticos, como p53 y la densidad microvascular tumoral; sin embargo, su validación y uso clínico han sido limitados por costos, practicidad y poca reproducibilidad^{10,11}.

Los fármacos antineoplásicos son diversos en su origen y mecanismo de acción, desde los agentes alquilantes como la ciclofosfamida y los derivados del platino, por otro lado los antimetabolitos como 5-fluorouracilo, pemetrexed y gemcitabina, y los que tienen como blanco componentes del citoesqueleto, como son los fármacos que actúan sobre microtúbulos. Los microtúbulos son proteínas que participan en procesos biológicos como la proliferación, la adhesión y la motilidad celular, así como transporte interno de organelos, vesículas y proteínas, todo esto mediante eventos de polimerización y despolimerización de las subunidades de tubulina^{12,13}. Existen fármacos que actúan sobre la dinámica de los microtúbulos como colchicina, utilizada para tratar pacientes con gota¹⁴. Otros fármacos que interfieren con los microtúbulos son los alcaloides de la vinca, que se han usado para el tratamiento de diversas neoplasias, en particular cáncer de mama. Su acción sobre los microtúbulos es inhibir la polimerización de la tubulina, lo que les confiere actividad antimitótica. Por otra parte, los taxanos se unen a la tubulina polimerizada y la mantienen estabilizada, evitando la despolimerización de sus subunidades, provocando arresto celular en la fase G2/M¹². En las últimas décadas, los taxanos, en particular el paclitaxel, han sido ampliamente utilizados en el tratamiento del cáncer de mama tanto localizado como avanzado, incrementando la supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia en aproximadamente 5% de beneficio absoluto^{13,15}. El mecanismo de resistencia mejor identificado a los agentes que unen tubulina es la expresión de la bomba de expulsión multidrogas, llamada Pgp, codificada por el gen *mdr1*. Otros mecanismos menos estudiados involucran formas mutantes de b-tubulina, proteínas asociadas a microtúbulos (MAP, del inglés *Microtubule-Associated Proteins*) y expresiones alteradas de p53, Bcl-2 y Bcl-x¹²⁻¹⁴.

En el tratamiento farmacológico del cáncer de mama, además de los fármacos citotóxicos, se han propuesto medicamentos que tienen como blanco algunas vías de señalización

dependientes de la fosforilación en residuos de tirosina, como es el trastuzumab y lapatinib que inhiben al receptor Her2⁵. La fosforilación de proteínas en residuos de tirosina es una de las modificaciones postraduccionales más importantes utilizadas por las células para regular respuestas biológicas como proliferación, diferenciación, migración y muerte celular. El nivel de fosforilación en residuos de tirosina en una célula depende de la acción equilibrada de 2 tipos de enzimas, las proteínas tirosinas cinasas (PTK, por sus siglas en inglés *Protein Tyrosine Kinase*) y las proteínas fosfatasas de tirosina (PTP, por sus siglas en inglés *Protein Tyrosine Phosphatase*). Las primeras se encargan de agregar grupos fosfato a residuos de tirosina específicos en la proteína sustrato, promoviendo cambios conformacionales que modifican la interacción con otras proteínas¹⁶. Las PTP son una familia estructuralmente diversa, altamente regulada y que puede tener efectos estimulatorios o inhibitorios¹⁷. En el genoma humano se han identificado un total de 107 PTPs¹⁸. Las PTP's clásicas que tienen una secuencia consenso (VHCSA-GxGR(T-S)G) y se dividen en tipo receptor y no receptor¹⁹. El dominio catalítico de las PTP's contiene 280 aminoácidos, entre ellos un residuo de cisteína conservado necesario para la actividad catalítica¹⁹. Las PTP's remueven los residuos fosfato mediante un mecanismo de 2 pasos: primero, la formación de un enlace covalente de fosfato-PTP; y segundo, la hidrólisis de la unión fosfato-proteína sustrato¹⁷. Inicialmente, se pensó que las PTP's tenían un papel como supresor tumoral ligado a la regulación negativa de la actividad oncogénica de las PTK. La alteración en el balance de estas enzimas provoca niveles de fosforilación aberrantes asociados a diversas enfermedades, entre ellas cáncer¹⁷.

PTP1B (PTPN1) y TC-PTP (PTPN2) fueron las primeras PTP en ser identificadas²⁰. PTP1B pesa 50kD, está formada por un dominio catalítico de 37kD hacia su extremo N-terminal flanqueado por ambos lados por dominios ricos en prolina, y un dominio C-terminal con una secuencia de localización al retículo endoplásmico (RE)²¹. La especificidad de PTP1B se encuentra regulada estrechamente por su acceso a los sustratos, lo cual está en relación a la localización²². Existen otros 4 mecanismos que regulan la actividad de PTP1B: oxidación, fosforilación, sumoilación y proteólisis²³. Estudios previos han demostrado que PTP1B juega un papel importante en la señalización de vías metabólicas, ya que participa en la regulación negativa de la señalización de los receptores de insulina y leptina, lo que sugiere se encuentra involucrado en patologías como diabetes mellitus y obesidad. Actualmente, se le considera como un potencial blanco terapéutico de estas enfermedades²⁴⁻²⁶. PTP1B también puede inhibir la señalización de receptores con actividad de tirosina cinasa (RTK's) como los receptores del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF) y del Factor de Crecimiento de Hepatocitos (HGF)²⁷. Su sobreexpresión en fibroblastos inhibe la transformación por oncogenes en los que se incluyen Her2, Src, Bcr-Acl, Crk y Ras^{28,29}. PTP1B también es requerida para la activación de las GTPasas de Rac y Ras (enzimas asociadas con incremento de proliferación y motilidad celulares)²⁹, también puede activar a Src mediante desfosforilación de la tirosina 527 (Y527)³⁰. El gen que codifica PTP1B se encuentra localizado en el cromosoma 20 en la región q13.1-q13.2³¹. Se ha demostrado que la ganancia o amplificación de esta región se asocia a un pobre pronóstico en cáncer de mama³². Estudios realizados en

modelos murinos que sobreexpresan Her2 demostraron que la delección de PTP1B retrasa el desarrollo de tumores mamarios y disminuye la posibilidad de desarrollar metástasis pulmonares^{33,34}. Recientemente, se analizó la expresión de PTP1B en 1,402 muestras de pacientes con cáncer de mama y se encontró que el 49% de las muestras estudiadas fueron positivas para PTP1B. Se reportó una asociación positiva de la expresión de PTP1B y la expresión de Receptores de Estrógeno (RE) (50.7% vs. 43.1%), así como asociación con los subtipos moleculares: luminal B con expresión Her2 (53.9%) y basaloide (37.9%). El análisis no encontró asociación con la expresión de Her2 estadísticamente significativa. Interesantemente, la expresión de PTP1B se asoció a una mejor supervivencia global de las pacientes de manera independiente (HR=0.779)³⁵. Por otra parte, en estudios previos de nuestro laboratorio se encontró que la sobreexpresión de PTP1B en cultivos primarios de cáncer de mama induce un incremento en la expresión de Her2 de manera independiente de la transcripción del gen *her2/neu*³⁶. También se demostró que la sobreexpresión de la fosfatasa induce un fenotipo celular más agresivo con incremento en proliferación y migración celular³⁶.

Todos estos antecedentes sugieren que PTP1B participa en la oncogénesis del cáncer de mama. Sin embargo, desconocemos si la expresión de PTP1B afecta la sensibilidad a fármacos de quimioterapia en células de cáncer de mama. El objetivo de este estudio es determinar si la expresión de PTP1B en cultivos primarios de cáncer de mama modifica la respuesta al tratamiento con taxanos (paclitaxel y docetaxel). Encontramos que la expresión de PTP1B afecta de forma inversa la sensibilidad a estos 2 taxanos. Consideramos que la expresión de PTP1B puede tener un valor predictivo de la respuesta a taxanos en células de cáncer de mama. De corroborarse esta hipótesis, los resultados podrían influir en la elección de los agentes de quimioterapia.

Material y métodos

Cultivo de células de cáncer de glándula mamaria

Los cultivos celulares primarios de cáncer de mama fueron generados previamente en el laboratorio a partir de explantes obtenidos de tejidos de pacientes tratados con mastectomía radical (protocolo aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", referencia 159). Los cultivos son mantenidos en RPMI-1640 (Gibco, Invitrogen, Life Technologies, Carlsbad, California, USA) suplementado con 10% de Suero Fetal Bovino (SFB) (HyClone, Thermo, Utah, USA) al 10% e incubadas a 37°C con atmósfera de 5% CO₂.

Ensayos de citotoxicidad

Las células fueron sembradas a una densidad de 10,000 células/cm² en placas de 48 pozos (Corning, NY, USA), en medio de cultivo RPMI-1640 (Gibco, Invitrogen, Life Technologies, Carlsbad, California, USA) suplementado con SFB 10% (HyClone, Thermo, Utah, USA), se dejaron adherir a la placa. Se aplicaron concentraciones crecientes de los fármacos paclitaxel (Intas Pharmaceuticals Limited, Gujarat,

India), o docetaxel (Sanofi Aventis, París, Francia), se incubaron durante 48 horas más. Se fijaron las células con glutaraldehído al 1.1% en PBS, durante 20 minutos en agitación. Se retiró el glutaraldehído y se tiñó con cristal violeta (0.1%) en agitación por 20 minutos. Se lavaron las placas en agua y se dejaron secar. El cristal violeta se solubilizó en 400 ml/pozo de ácido acético 10% en agitación por 20 minutos. Se leyó la absorbancia de la solución a 595 nm en un espectrofotómetro de microplaca (Opsys MR, Dynex Technologies, Chantilly, VA, EUA). Los valores están expresados como el porcentaje de viabilidad celular con respecto al control no tratado, en un experimento representativo sembrado por triplicado.

Ensayo de Western Blot

Las células se lisaron en un buffer que contiene 50 mM HEPES (pH 7.4), 250 mM NaCl, 5 mM EDTA, 0.1% Nonidato P-40, 10 mM NaF, 50 mM b-glicerofosfato de sodio, 1 mM vanadato de sodio y mezcla de inhibidores de proteasa (Complete, EDTA free, Roche). La cuantificación de proteína se realizó mediante técnica de Bradford, la densidad óptica se midió a 595 nm en espectrofotómetro (DU-65, Beckman Coulter, Pasadena, California, EUA). Se corrieron 20 mg de proteína en gel de policramida desnaturante al 9%. Posteriormente, se transfirió a una membrana Inmobilon-P PVDF (Millipore Corp Bedford, MA). La membrana se bloqueó durante una hora con leche al 5% en PBS tween. Después se colocó en anticuerpo primario anti-myc, anti-Her2 y anti-tubulina (Santa Cruz Biotechnology, CA, EUA) durante la noche a 4°C, en agitación continua. Se lavó con PBS tween y después se incubó con el anticuerpo secundario marcado con HRP. La señal fue visualizada mediante reacción de quimioluminiscencia con Super Signal (Thermo Fisher Scientific Inc., EUA) y captada por autoradiografía (Kodak, Rochester, NY, EUA).

Resultados

La expresión endógena de PTP1B en cultivos primarios de cáncer de mama induce resistencia a paclitaxel

En estudios recientes en nuestro laboratorio se encontró que la sobreexpresión de PTP1B incrementa la expresión de Her2 de manera independiente a la transcripción en cultivos primarios de cáncer de mama. Además, se comprobó que dicho incremento en la expresión de Her2 confiere a las células un fenotipo más agresivo reflejado como una mayor capacidad de migración y proliferación³⁶. Para analizar cómo este fenotipo afecta la sensibilidad a fármacos de quimioterapia (paclitaxel), se seleccionaron cultivos primarios previamente caracterizados para la expresión de PTP1B (López-Zelada KA et al., datos no publicados). Se realizaron ensayos de citotoxicidad en los cultivos MBCD5-B3 y MBCDF, positivo y negativo para PTP1B, respectivamente en los que se adicionaron concentraciones crecientes de paclitaxel y fueron incubadas por 48 horas. Los resultados mostraron que el cultivo MBCD5-B3, positivo para PTP1B, presenta una mayor resistencia a paclitaxel en las 3 concentraciones probadas: 2, 4 y 8. En contraste, el cultivo MBCDF, negativo para PTP1B muestran una mayor susceptibilidad a este

fármaco (fig. 1). Estos resultados sugieren que la expresión endógena de PTP1B en cultivos primarios de cáncer de mama induce resistencia a paclitaxel.

Se sembraron 10,000 cel/cm². Se adicionó paclitaxel a dosis de 2, 4 y 8 mg/mL. Se evaluó a viabilidad por la técnica de cristal violeta 48 horas después de adicionado el fármaco. Los resultados son expresados como el porcentaje del promedio de la OD₅₇₀ de las células no tratadas contra las células tratadas.

La expresión endógena de PTP1B induce mayor susceptibilidad a docetaxel en cultivos primarios de cáncer de mama

Otro de los taxanos con mayor relevancia clínica en el tratamiento de cáncer de mama además de paclitaxel, es el docetaxel. En el experimento descrito arriba, la expresión de PTP1B induce resistencia a paclitaxel. Con la finalidad de analizar el papel de PTP1B en la susceptibilidad a otros taxanos realizamos ensayos de citotoxicidad similares a los descritos anteriormente adicionando en este caso concentraciones crecientes de docetaxel. Nuevamente, utilizamos el cultivo primario con expresión endógena de PTP1B MBCD5-B3, comparado con un cultivo deficiente de ella, MBCDF. El cultivo primario con expresión endógena de PTP1B resultó ser más susceptible a docetaxel que el cultivo negativo para la fosfatasa (fig. 2). Nuestros resultados sugieren que las células de cáncer de mama positivas para PTP1B presentan una mayor susceptibilidad a docetaxel.

Los cultivos primarios MBCD5-B3 y MBCDF fueron sembrados a 10,000 cél/cm² y se adicionaron 0.5, 5 y 50 ng/mL de docetaxel. Se evaluó viabilidad a las 48 horas por técnica de cristal violeta.

Discusión

En los últimos años se ha reportado que PTP1B juega un papel importante en el cáncer de mama. Estudios con modelos murinos que sobreexpresan Her2, encontraron que la delección de PTP1B retrasa la aparición de tumores y metástasis pulmonares^{33,34}. Por otra parte, se ha sugerido que la expresión de PTP1B es necesaria para la implantación de tumores

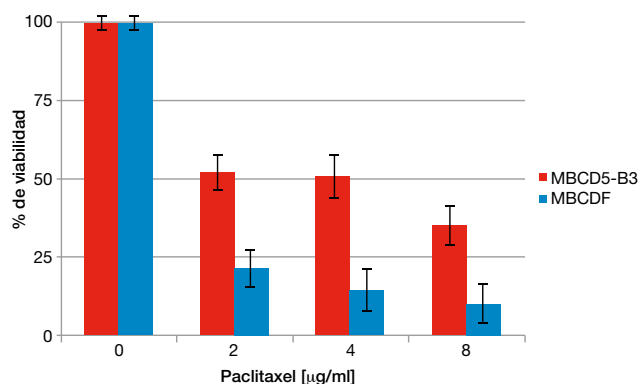


Figura 1 Susceptibilidad a paclitaxel respecto a la expresión endógena de PTP1B.

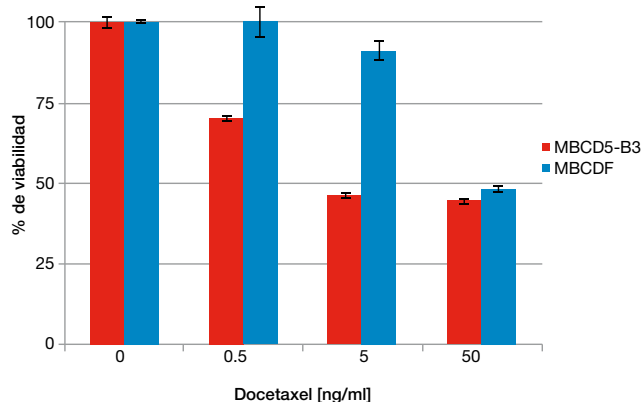


Figura 2 Susceptibilidad a docetaxel respecto a la expresión endógena de PTP1B.

mamarios, pero no es necesaria para su mantenimiento³⁷. En nuestro laboratorio habíamos demostrado previamente que PTP1B juega un papel importante en la regulación de Her2 y que se asocia a un fenotipo más agresivo, con mayor capacidad de proliferación y migración celular³⁶ (López-Zelada KA et al., datos no publicados). En el presente trabajo estudiamos el efecto de PTP1B sobre la sensibilidad a los taxanos, paclitaxel y docetaxel. Nuestros resultados muestran que la expresión de esta fosfatasa correlaciona con sensibilidad opuesta a los 2 taxanos utilizados. Es decir, células positivas para PTP1B presentan resistencia a paclitaxel; mientras que para docetaxel son sensibles. Estos resultados sugieren que la presencia de PTP1B condiciona a una respuesta antagónica a estos 2 taxanos. Es interesante hacer notar que aunque en la actualidad se usan de manera indistinta en el tratamiento del cáncer de mama, estos resultados sugieren que la presencia de PTP1B puede ser un factor predictor de respuesta a estos 2 fármacos y que su determinación al inicio del tratamiento puede ser crucial para elegir que tipo de taxano asignar a las pacientes con este tipo de cáncer.

Aunque paclitaxel y docetaxel ejercen su acción mediante la estabilización de microtúbulos³⁸, desconocemos cuál es el mecanismo molecular por el que las células primarias de cáncer de mama positivas para PTP1B responden de manera opuesta al efecto citotóxico de estos taxanos. Sin embargo, han sido observadas diferencias entre ambos taxanos que pueden explicar este fenómeno, docetaxel ha mostrado mayor afinidad por los microtúbulos y mayor inducción de la fosforilación de Bcl-2 comparado con paclitaxel. Se sabe que docetaxel y paclitaxel son hidrolizados por distintas formas de citocromo P450 a nivel hepático; y se han observado mejores respuestas *in vivo* con docetaxel que con paclitaxel sobre células de cáncer de pulmón y próstata, no así en cáncer de mama^{39,40}. Estas diferencias pueden explicar los resultados entre docetaxel y paclitaxel obtenidos en este trabajo.

La expresión alterada de bIII-tubulina, se ha relacionado a resistencia a paclitaxel³⁸, en tanto que en estudios con líneas celulares de cáncer de próstata, docetaxel ha mostrado capacidad para disminuir los niveles de expresión de dicha isoforma³⁹. Estudios sobre la localización intracelular de fosfatasa indican que PRL-1, y probablemente

PTP1B, se encuentran en distinta localización durante las fases del ciclo celular; en la fase G0 se localizan cerca del RE, mientras que durante la mitosis se encuentran asociadas con el huso mitótico y sus tubulinas⁴¹. Esta localización podría promover la interacción directa de PTP1B y las moléculas de taxanos⁴⁰. Asimismo, es muy probable que docetaxel y paclitaxel muestren una distinta afinidad por las distintas isoformas de tubulinas, mismas que podrían verse afectadas por la expresión de PTP1B. Para dilucidar estos mecanismos se requieren más estudios que evalúen la interacción entre fosfatasa y microtúbulos.

Recientemente, se ha demostrado que 49% de las pacientes con cáncer mama expresan PTP1B³⁵. Estos datos sugieren que esta fosfatasa juega un papel importante en esta patología y que son necesarios más estudios que aborden el papel de PTP1B en diferentes aspectos del cáncer de mama, como es el efecto que puede tener sobre la sensibilidad o resistencia a fármacos de quimioterapia. Por ejemplo, los taxanos se encuentran dentro de las mejores opciones disponibles para el tratamiento adyuvante, neoadyuvante e incluso paliativo de las pacientes con cáncer de mama. Los resultados de este trabajo demuestran que la presencia de PTP1B en tumores mamarios confiere diferente sensibilidad a paclitaxel y docetaxel *in vitro*, lo cual nos permite proponer a PTP1B como un marcador predictivo de respuesta a taxanos. Es importante corroborar los resultados de nuestro estudio con ensayos clínicos donde se correlacione la respuesta a estos fármacos con la expresión de PTP1B, lo que permitiría seleccionar a un grupo de pacientes que se beneficie de una mejor elección de tratamiento de acuerdo a la presencia o no de PTP1B.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Este trabajo fue apoyado por CONACyT 102825.

Referencias

1. Ferlay J. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2009;127(12):2893-2917.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11-30.
3. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63(1):181-187.
4. McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors and treatment decisions in axillary-node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326(26):1756-1761.
5. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177-182.
6. Slamon DE, Robert WN. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of Her2 positive early breast cancer patients: second interim efficacy analysis. *Res Treat (abst52)* 2006.
7. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1673-1684.

8. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-1672.
9. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354(8):809-820.
10. Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P, et al. Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1994;12(3):454-466.
11. Lowe SW, Bodis S, McClatchey A, et al. p53 status and the efficacy of cancer therapy in vivo. *Science* 1994;266(5186):807-810.
12. Cortes J, Baselga J. Targeting the microtubules in breast cancer beyond taxanes: the epothilones. *Oncologist* 2007;12(3):271-280.
13. Abal M, Andreu JM, Barasoain I. Taxanes: microtubule and centrosome targets, and cell cycle dependent mechanisms of action. *Curr Cancer Drug Targets* 2003;3(3):193-203.
14. Dumontet C, Sikic BI. Mechanisms of action of and resistance to antitubulin agents: microtubule dynamics, drug transport, and cell death. *J Clin Oncol* 1999;17(3):1061-1070.
15. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352(22):2302-2313.
16. Jiang ZX, Zhang ZY. Targeting PTPs with small molecule inhibitors in cancer treatment. *Cancer Metastasis Rev* 2008;27(2):263-272.
17. Ostman A, Hellberg C, Bohmer FD. Protein-tyrosine phosphatases and cancer. *Nat Rev Cancer* 2006;6(4):307-320.
18. Arena S, Benvenuti S, Bardelli A. Genetic analysis of the kinome and phosphatome in cancer. *Cell Mol Life Sci* 2005;62(18):2092-2099.
19. Andersen JN, Mortensen OH, Peters GH, et al. Structural and evolutionary relationships among protein tyrosine phosphatase domains. *Mol Cell Biol* 2001;21(21):7117-7136.
20. Tonks NK. Protein tyrosine phosphatases: from genes, to function, to disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7(11):833-846.
21. Tonks NK, Diltz CD, Fischer EH. Purification of the major protein-tyrosine-phosphatases of human placenta. *J Biol Chem* 1988;263(14):6722-6730.
22. Frangioni JV, Beahm PH, Shifrin V, et al. The nontransmembrane tyrosine phosphatase PTP-1B localizes to the endoplasmic reticulum via its 35 amino acid C-terminal sequence. *Cell* 1992;68(3):545-560.
23. Woodford-Thomas TA, Rhodes JD, Dixon JE. Expression of a protein tyrosine phosphatase in normal and v-src-transformed mouse 3T3 fibroblasts. *J Cell Biol* 1992;117(2):401-414.
24. Bourdeau A, Dube N, Tremblay ML. Cytoplasmic protein tyrosine phosphatases, regulation and function: the roles of PTP1B and TC-PTP. *Curr Opin Cell Biol* 2005;17(2):203-209.
25. Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, et al. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science* 1999;283(5407):1544-1548.
26. Klamann LD, Boss O, Peroni OD, et al. Increased energy expenditure, decreased adiposity, and tissue-specific insulin sensitivity in protein-tyrosine phosphatase 1B-deficient mice. *Mol Cell Biol* 2000;20(15):5479-5489.
27. Haj FG, Markova B, Klamann LD, et al. Regulation of receptor tyrosine kinase signaling by protein tyrosine phosphatase-1B. *J Biol Chem* 2003;278(2):739-744.
28. LaMontagne KR Jr., Flint AJ, Franza BR Jr., et al. Protein tyrosine phosphatase 1B antagonizes signalling by oncoprotein tyrosine kinase p210 bcr-abl in vivo. *Mol Cell Biol* 1998;18(5):2965-2975.
29. Lammers R, Bossenmaier B, Cool DE, et al. Differential activities of protein tyrosine phosphatases in intact cells. *J Biol Chem* 1993;268(30):22456-22462.
30. Bjorge JD, Pang A, Fujita DJ. Identification of protein-tyrosine phosphatase 1B as the major tyrosine phosphatase activity capable of dephosphorylating and activating c-Src in several human breast cancer cell lines. *J Biol Chem* 2000;275(52):41439-41446.
31. Brown-Shimer S, Johnson KA, Lawrence JB, et al. Molecular cloning and chromosome mapping of the human gene encoding protein phosphotyrosyl phosphatase 1B. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87(13):5148-5152.
32. Tanner MM, Tirkkonen M, Kallioniemi A, et al. Independent amplification and frequent co-amplification of three nonsyntenic regions on the long arm of chromosome 20 in human breast cancer. *Cancer Res* 1996;56(15):3441-3445.
33. Julien SG, Dube N, Read M, et al. Protein tyrosine phosphatase 1B deficiency or inhibition delays ErbB2-induced mammary tumorigenesis and protects from lung metastasis. *Nat Genet* 2007;39(3):338-346.
34. Bentires-Alj M, Neel BG. Protein-tyrosine phosphatase 1B is required for HER2/Neu-induced breast cancer. *Cancer Res* 2007;67(6):2420-2424.
35. Soysal S, Obermann EC, Gao F, et al. PTP1B expression is an independent positive prognostic factor in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;137(2):637-644.
36. Hernández-Flores O, Escobar-Arriaga E, León-Rodríguez E, et al. Sobreexpresión de PTP1B induce mayor proliferación celular en cultivos primarios de cáncer de mama. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2013;12(1):4-9.
37. Balavenkatraman KK, Aceto N, Britschgi A, et al. Epithelial protein-tyrosine phosphatase 1B contributes to the induction of mammary tumors by HER2/Neu but is not essential for tumor maintenance. *Mol Cancer Res* 2011;9(10):1377-1384.
38. Le XF, Bast Jr. RC. Src family kinases and paclitaxel sensitivity. *Cancer Biol Ther* 2011;12(4):260-269.
39. Izbicka E, Campos D, Carrizales G, et al. Biomarkers of anticancer activity of R115777 (Tipifarnib, Zarnestra) in human breast cancer models in vitro. *Anticancer Res* 2005;25(5):3215-3223.
40. Moos PJ, Fitzpatrick FA. Taxane-mediated gene induction is independent of microtubule stabilization: induction of transcription regulators and enzymes that modulate inflammation and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(7):3896-3901.
41. Wang J, Kirby CE, Herbst R. The tyrosine phosphatase PRL-1 localizes to the endoplasmic reticulum and the mitotic spindle and is required for normal mitosis. *J Biol Chem* 2002;277(48):46659-46668.



ARTÍCULO ORIGINAL

Factores de riesgo para lesiones orales en niños con leucemia aguda linfoblástica en quimioterapia

Araceli Castellanos-Toledo^{a,*}, Rosaura Idania Gutiérrez-Vargas^b, Javier Portilla-Robertson^b, Yuri Igor López-Carrera^c, Iván de Jesús Ascencio-Montiel^d y Armando Martínez-Ávalos^a

^a Servicio de Oncología Médica, Instituto Nacional de Pediatría, S.S., México D.F., México

^b Laboratorio de Patología Clínica y Experimental, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

^c Residencia del Tercer Año de Pediatría, Instituto Nacional de Pediatría, S.S., México D.F., México

^d Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Factores de riesgo;
Leucemia aguda
linfoblástica;
Quimioterapia;
Mucositis oral;
Pacientes pediátricos;
México.

Resumen

Introducción: En la leucemia aguda linfoblástica (LAL) se describen lesiones orales, siendo la mucositis la más frecuente posquimioterapia, debido a la falta de selectividad hacia células con elevada replicación como las de mucosa bucal, implicando un riesgo para infecciones locales y sistémicas en el estado neutropénico del paciente.

Objetivo: Determinar los factores de riesgo para lesiones orales (mucositis e infecciones) en niños con LAL bajo quimioterapia en el periodo 2012-2013, y si estas lesiones se asocian al desarrollo de septicemia.

Material y métodos: Estudio longitudinal prospectivo en menores de 18 años con LAL vírgenes a tratamiento, incluidos en régimen de quimioterapia intensa. Muestra: la total disponible durante 2012-2013. Factores de riesgo analizados: edad, sexo, desnutrición, neutropenia e higiene bucal asociados a lesiones orales. Análisis: medidas de frecuencia, análisis bivariado (prueba exacta de Fisher) y riesgo relativo de lesión oral.

Resultados: Se incluyeron 17 niños (2-16 años), 71% desarrolló lesión oral, 65% mucositis oral, 29% infección bacteriana oral y 12% candidiasis; realizamos 24 cultivos bucales, 20 fueron positivos (19 de secreciones y un KOH). El factor de riesgo asociado a mucositis oral grado 3 y 4 fue desnutrición ≥ 2 semanas (RR=2.66; IC 95%=1.06-2.50; $p=0.009$), neutropenia severa ≥ 4 semanas (RR=2.00; IC 95%=1.07-3.71; $p=0.044$) e higiene bucal deficiente ≥ 4 semanas (RR=4.50; IC 95%=1.33-15.38; $p=0.021$). El riesgo para septicemia asociada a lesión oral fue RR=2.10, $p=0.101$, aunque no se encontró asociación estadística, representó una tendencia clínica para infecciones sistémicas ya que 4 de 5 pacientes la presentaron.

* Autor para correspondencia: Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría, S.S. Insurgentes Sur N° 3700-C, Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P. 04530, México D.F., México. Teléfono: (55) 1084 0900, ext. 1312 y 1339. Correo electrónico: aracastol@hotmail.com (Araceli Castellanos-Toledo).

KEYWORDS

Risk factor; Acute lymphoblastic leukemia; Chemotherapy; Oral mucositis; Pediatric patients; Mexico.

Risk factors for oral lesions in children with acute leukemia lymphoblastic in chemotherapy

Abstract

Introduction: In acute lymphoblastic leukemia (ALL), are described lesions in the oral cavity being the most frequent oral mucositis after chemotherapy, due to the lack of selectivity towards cells with high replication rate as the oral mucosa, implying a risk for local and systemic infections in neutropenic status of patient.

Objective: To determine the risk factors for oral lesions (mucositis and infections) in children with ALL in chemotherapy in 2012-2013 and whether these injuries are associated with septicemia.

Material and methods: Prospective and longitudinal study in children under 18 years old with ALL and no prior treatment, included in an intensive chemotherapy regimen. Sample size: The total available for 2012-2013. Risk factors analyzed: age, sex, malnutrition, neutropenia, and oral hygiene associated with oral lesions. Analysis: Measurements of frequency, bivariate analysis with Fisher's exact test and relative risk of oral lesions.

Results: We included 17 children in chemotherapy (2-16 years), 71% developed oral lesion, 65% oral mucositis, 29% oral bacterial infection and 12% candidiasis; 24 cultures were performed mouth 20 were positive (19 secretions and KOH). The risk factor associated with oral mucositis grade 3 and 4, was malnutrition ≥ 2 weeks (RR=2.66; 95% CI=1.06-2.50; $p=0.009$), severe neutropenia ≥ 4 weeks (RR=2.00; 95% CI=1.07-3.71; $p=0.044$) and a poor oral hygiene ≥ 4 weeks (RR=4.50; 95% CI=1.33-15.38; $p=0.021$). The risk for oral lesions associated septicemia had RR=2.10, $p=0.101$, although no association was found, represent a tendency for systemic infections clinic being that 4/5 patients presented.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el "cáncer" es un término genérico para un grupo de más de 100 enfermedades malignas que pueden afectar a cualquier parte del organismo¹; es la generación rápida de células anormales diseminándose a otros órganos dando lugar a formación de metástasis². El factor causal es multifactorial, mutaciones somáticas en 85% de los casos, 15% transmitido por genes; existe evidencia que es resultado de mutaciones en el ácido desoxirribonucleico (ADN) de células tumorales³. En la infancia, dentro de los padecimientos hematológico, las leucemias se colocan en primer lugar⁴, la mayoría se presentan entre los 4 a 5 años, situación de impacto en salud pública^{5,6}. La OMS informa que existen alrededor de 10 millones casos nuevos/año, incluyendo población debajo de los 18 años de edad⁷. En México, la Secretaría de Salud en 1996 informó que es la segunda causa de muerte entre los 5-14 años y entre el primer y cuarto año de edad es la sexta causa de mortalidad^{8,9}; entre los 4-15 años tiene una incidencia de 122 casos nuevos/millón/año^{10,11}.

Las leucemias agudas son neoplasias hematológicas que se caracterizan por la proliferación y crecimiento incontrolado de células linfoides o mieloides inmaduras, dando origen a precursores poco diferenciados (blastos)³; en la edad pediátrica, los padecimientos más comunes en orden de frecuencia para la edad de 0 a 14 años, es la leucemia aguda linfoblástica (LAL) que representa el 23.6% de los padecimientos

hematológicos¹⁰; el registro epidemiológico de neoplasias malignas reportó en el 2010 una incidencia de LAL de 1.3/100,000 habitantes/año^{11,12}.

Las pautas de tratamiento para la LAL son a base de quimioterapia para buscar un efecto sinérgico de los fármacos y disminución de los efectos adversos^{13,14}, controlar el crecimiento, replicación y destruir células cancerosas en diferentes fases del ciclo celular, pero la falta de selectividad de éstos, produce efectos tóxicos en las células normales con elevada tasa de replicación como las de la capa basal de los epitelios¹⁵, alterando su capacidad de renovación y causando efectos secundarios que varían en función de la intensidad y vías de administración^{16,17}, los cuales afectan principalmente a los sistemas digestivo, hematológico, renal y dermatológico^{13,18,19}. En las neoplasias hematológicas se describen con frecuencia lesiones en la cavidad oral, secundario al daño directo de la quimioterapia hacia los tejidos orales en la mitosis del epitelio²⁰, inhabilitando la contención de enfermedades orales menores durante la mielosupresión^{13,21-23}.

El término de "mucositis oral" es usado para describir la inflamación de la mucosa oral inducida por quimioterapia y/o radioterapia y la "estomatitis" se refiere a cualquier inflamación de los tejidos orales^{24,25}, donde partes del tracto alimentario, desde la boca hasta el ano son afectadas^{19,26,27}. La mucositis se produce por la destrucción de queratinocitos basales no pudiendo realizar éstos su recambio¹⁸, forma seudomembranas por 1-2 semanas, periodo de susceptibilidad a

bacteremia y sepsis^{10,17,28}; acontece después de 7-10 días posquimioterapia, cerca del peor momento del conteo de neutrófilos; la mucosa no queratinizada bucal es la más afectada^{16,22,25}. La mucositis es un proceso biológico de 4 fases mediadas por citoquinas¹⁷:

1. Fase inflamatoria vascular: causada por la liberación de citoquinas inflamatorias del epitelio.
2. Fase epitelial: debido a los agentes citotóxicos que actúan en la fase S del ciclo celular.
3. Fase ulcerativa/microbiológica: ruptura de barreras mucosas (alto riesgo de infección).
4. Fase curativa: depende de la renovación de las células de proliferación y diferenciación.

Debido al compromiso inmunológico y neutropenia, la cavidad oral se torna en un ambiente propicio para promover infecciones fúngicas, principalmente por *Candida spp.*^{4,29}, infecciones del grupo herpes virus y bacterianas, colocando al paciente en riesgo de septicemia². Los fármacos más frecuente que causan mucositis oral son los del grupo de anti-metabolitos como metotrexato, 5-fluorouracilo, citarabina, 6-mercaptopurina y otros como melfalán, busulfán, ciclofosfamida, etopósido, doxorubicina, arabinósido de citosina e ifosfamida que contribuyen al daño tisular^{17,21,26,30}. El metotrexato y etopósido se secretan por saliva, produciendo una mayor toxicidad oral³². Aunque no todos los pacientes con quimioterapia desarrollan mucositis, algunos autores han descrito la asociación con factores de riesgo que pueden incrementar su desarrollo^{16,17,21,31-37} (tabla 1).

Se describe a la edad como un factor de riesgo, ya que los pacientes más jóvenes tienen una tasa de mitosis epitelial más rápida y más receptores del factor de crecimiento epidérmico en el epitelio^{38,39}. Otros factores como mucositis previa, desnutrición y neutropenia grave, son importantes ya que hay mayor riesgo de colonización microbiana y fúngica, y aumento de citoquinas proinflamatorias en la mucosa oral^{21,40}; otros autores mencionan como un riesgo al polimorfismo genético, el cual se encuentra en estudio^{16,26}. La etiopatogenia de las lesiones orales en el paciente pediátrico oncológico como la mucositis oral, aún no está bien definida, es una lesión frecuente posterior a la quimioterapia presentándose entre un 18%-20% en el primer ciclo²⁰, el 50% de ellas requieren de intervención médica de acuerdo a la severidad¹⁴, por lo que nos planteamos ¿cuáles son los factores de riesgo en el desarrollo de lesiones orales en niños con LAL bajo quimioterapia?; publicaciones internacionales reportan que un 27.3% de mucositis oral grado 3 y 4, están sobreinfectadas principalmente por bacterias que originan infecciones sistémicas en aproximadamente el 15.2%³³, siendo un factor de riesgo para infecciones locales y sistémicas; por lo que el segundo planteamiento fue conocer si las lesiones orales sobreinfectadas son un factor de riesgo para el desarrollo de infección sistémica en pacientes sometidos a esquemas intensos de tratamiento.

De todos los sistemas de medición de la mucositis oral que se consideran válidos, la escala de la OMS, define el estado de las lesiones de la mucositis según la severidad de las mismas, estableciendo grados del 0-4^{20, 26} (tabla 2).

La prevalencia de lesiones orales oscila entre el 30%-85% de éstas, las candidemias representan un alto porcentaje, seguidas de infecciones virales y bacterianas, que agravan el cuadro clínico del paciente comprometiendo la respuesta inmunológica y aumentando el grado de morbilidad y mortalidad;

no hay fármacos que la puedan prevenir y en algunos casos el paciente no tolera la vía oral resultando en la necesidad de nutrición enteral y/o parenteral para prevenir la desnutrición, casi siempre existe un cambio del curso o interrupción de la quimioterapia, además de asociarse con largos periodos de hospitalización significando un alto costo financiero a nivel familiar e institucional, asimismo diversos autores relacionan un buen estado bucodental durante el tratamiento con una menor incidencia y gravedad de mucositis y desarrollo de bacteremias, de ahí que nuestro objetivo primario fuera determinar los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones orales (mucositis e infecciones bacterianas, micóticas y virales) en niños con LAL bajo quimioterapia en el periodo 2012-2013 en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), para en un futuro desarrollar una herramienta útil de evaluación de la quimioterapia sobre la mucosa bucal, tener una perspectiva del desarrollo y evolución de este tipo de lesiones, y así sustentar un programa preventivo de atención para aminorar la incidencia y lograr una buena calidad de vida del paciente, ayudando al mismo tiempo a disminuir el riesgo de bacteriemias provenientes de un foco oral; nuestros objetivos secundarios fueron determinar si la edad y sexo del paciente pediátrico con LAL en quimioterapia se asocian con la presencia de lesiones orales, establecer si un bajo recuento absoluto de neutrófilos, la higiene oral, representada por la presencia de placa dentobacteriana y la desnutrición se asocian con el desarrollo de lesiones orales durante la quimioterapia y determinar si las lesiones orales sobreinfectadas son un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones sistémicas.

Material y métodos

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo en el Servicio de Oncología Médica del INP, que incluyó una muestra por conveniencia de pacientes menores de 18 años de edad con LAL, sometidos por primera vez a quimioterapia intensa durante el periodo de marzo de 2012 a marzo de 2013. Diversos estudios en base a factores de riesgo para mucositis oral han sido grandes, ya que incluyen población mixta, niños, adolescentes y adultos, y la mayoría son retrospectivos, al no haber una referencia pediátrica prospectiva, se justifica el modelo de recolección propuesto.

La investigación se rigió bajo el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud⁴¹, Capítulo I, Título II y Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mínimo y, Artículos 21 y 22; de acuerdo al Informe Belmont⁴², se solicitó consentimiento informado firmado por los padres o tutores y asentimiento informado del paciente mayor de 12 años, se excluyeron a pacientes cuyos padres o tutores o ellos mismos no aceptaran participar en la investigación y pacientes previamente tratados con quimioterapia, se eliminaron a pacientes con falta de seguimiento (más de 4 revisiones), que desarrollaran una condición sistémica que modificara su tratamiento y los que quisieran abandonar la participación en la investigación. Las variables analizadas se presentan en la tabla 3.

Se realizó una prueba piloto en 13 pacientes con diferentes diagnósticos oncológicos, con la finalidad de probar la logística del método de recolección de datos, estandarización de criterios y tiempos, identificando errores en el procedimiento

Tabla 1 Estudios pediátricos de factores de riesgo para lesiones orales

Autor	Estudio	Factores de riesgo	Resultados
Cheng KK et al., 2011 ²¹	Cohorte prospectiva, muestra por conveniencia: Multicéntrico, 140 pacientes (6-18 años) con auto informe de boca-dolor de garganta y mucositis en enfermedades hematológicas y tumores sólidos en inducción o consolidación 2007-2009	1.Edad 2.Género 3.Diagnóstico de cáncer 4.Historia pasada de mucositis 5.Nivel de ansiedad 6.Tratamiento 7.Conteo de neutrófilos 8.Valor de creatinina 9. Toxicidad hepática 10.Toxicidad renal 11.Náusea y vómito 12. Higiene oral 13.Factor de crecimiento	Análisis de regresión logística multivariada y riesgo proporcional de Cox en 140 pacientes, 63% varones, 56% neoplasias hematológicas; 41% con mucositis, 18% mucositis 3-4 Pacientes con y sin mucositis similares en edad, sexo, cuidado oral, función renal, náusea y vómito ($p=0.25$) Mucositis se asoció con neutropenia ($p<0.01$), citotoxicidad indirecta, mucositis previa y ansiedad
Otmani N, Alami R, Hessissen L, Mokhtari A, Soulaymani A, Khattab M, 2011 ³²	Cohorte prospectiva: 970 pacientes, < 16 años en quimioterapia por tumores sólidos y enfermedades hematológicas entre 2001-2006. Mucositis oral relacionada con concentraciones de metotrexato	1.Género 2.Edad 3.Estado nutricional 4.Ambiente microbiano oral 5. Función salival 6.Metotrexato en plasma 7.Bajo peso 8.Neutropenia 9.Preexistente condición oral 10. Alteración renal y hepática 11. Predisposición genética	Estadística descriptiva, p exacta de Fisher's y análisis multivariado: padecimientos hematológicos presentaron más mucositis oral que tumores sólidos. Existió relación entre neutropenia y mucositis Alteración renal y hepática (incrementó la severidad de mucositis) La severidad de mucositis fue relacionada con la predisposición genética
Anirudhan D, Bakhshi S, Xess I et al., 2008 ³³	Estudio prospectivo, muestra por conveniencia: niños < 15 años en quimioterapia con LAL en protocolo MCO-841, en inducción, intensificación y 18 meses mantenimiento. Setenta pacientes (mediana 4.25 años), entre 2003 a 2004	Análisis de lesiones orales por medio de frotis, hemocultivos, serología y EGO. 1.Sexo 2.Grado de neutropenia 3. Neutropenia prolongada 4. Antibióticos previos 5.Uso de esteroide 6.Fiebre 7.Microorganismos orales 8.Sepsis: bacteriana/fúngica 9. Hifas fúngicas en orina 11. Comorbilidades: neumonía/shock/diarrea 12.Virus herpes simple	Cuarenta y un episodios de mucositis en inducción, 39 en intensificación y 20 en mantenimiento. El 37% mucositis grado I, 30% grado II, 23% grado III y 10% grado IV Choque séptico con tendencia a mucositis grave ($p=0.07$). Treinta y nueve organismos (hongos) aislados de cavidad oral en 38 infecciones fúngicas Alta asociación de colonización fúngica oral con uso de esteroides ($p=0.07$) y presencia de hifas fúngicas en orina ($p=0.06$). Un paciente con virus herpes simple tipo 1 aislado en cultivo oral
Cheng KKF, Goggins WB, Lee VWS et al., 2008 ³⁴	Casos y controles: LAL, LAM, osteosarcoma, neuroblastoma, sarcoma Ewing y rhabdomyosarcoma, durante 2000-2005, desde inducción a 21 de quimioterapia. Caso: niño con mucositis oral ≥ 2 (OMS)	1.Sexo 2.Índice de masa corporal 3.Peso 4.Altura 5.Problemas dentales 6.Uso de suplementos multivitamínicos 7.Factores de crecimiento 8.Recuento de neutrófilos 9.Pico de transaminasa 10.Valores de creatinina 11.Náusea y vómito	Ciento dos niños, media de edad 7.6 ± 5.2 años, 64% varones. El 82% enfermedades hematológicas y 18% tumores sólidos En modelo multivariado, el peso corporal bajo, el valor más bajo de neutrófilos y mayor pico de creatinina se asociaron con un mayor riesgo de mucositis oral ($p<0.05$)
Cheng KKF, 2008 ³⁶	Casos y controles: 28 pacientes de 6-18 años en quimioterapia protocolo HKALL 97 para recién diagnóstico con riesgo estándar o intermedio o recibir protocolo en casa para osteosarcoma y recepción de 1° ciclo quimioterapia por IV, Metotrexate (12.5 g/m ²) del 01/01/00 al 31/12/ 01.	Asociación de Metotrexate en plasma a las 42 y 66 hrs, en niños con LAL y osteosarcoma. 11 niños grado >2 de mucositis durante 1-14 días desde inicio de Metotrexate (MTX) (caso) vs 17 controles: Mucositis < 2 Factores de riesgo 1. Concentración de Metotrexate 2.Recuento Absoluto de Neutrófilos 3.Disfunción hepática 4.Náusea/Vómito 5.Mucositis Oral	Prueba exacta de Fisher's: Niños con MTX _{42 horas} ≥ 1.0 Mmol/l OR 4.3 de desarrollar mucositis oral vs. MTX _{42 horas} <1,0 Mmol/l. MTX _{66 horas} ≥ 0.2 Mmol/l, OR 8.2 de mucositis oral. RAN $\leq 1.0 \times 10^9$ Mmol/l tenían un OR de 1.2 de desarrollar mucositis oral en comparación con RAN >1.0x10 ⁹ /l. Niños con grado ≥ 2 náusea/vómitos (OMS) alto riesgo de mucositis (OR 8.7). Mucositis oral se asoció con la MTX plasma a 66 horas.

Figliolia SLC, Oliveira DT, Pereira MC et al., 2008 ³⁶	Retrospectivo: 169 pacientes con LAL en ALL-BFM-95, BCLSG-93 BCLSG-99 y ALL-BFM 02, de 1994 a 2005	1.Sexo 2.Edad 3.Alto recuento de leucocitos al diagnóstico 4. Protocolo ALL-BFM-95	El 46% mucositis oral. Edad, sexo y recuento leucocitario no se correlacionaron con mucositis. Análisis multivariado: mayor riesgo para mucositis ($p=0.009$) en pacientes con ALL-BFM-95
Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A et al., 2007 ³⁷	Ensayo clínico aleatorizado: láser de baja energía, 5 días después de quimioterapia en 62 pacientes con quimioterapia o TCH 2003-2005	1.Edad 2.Género 3.Enfermedad: tumor sólido, linfoma y leucemia 4.Quimioterapia 5.Higiene oral 6. Estado nutricional 7.Salud bucal	El 65% hombres, 58% leucemia o linfoma, edad 8.7 ± 4.3 años. Veintinueve pacientes con láser y 31 controles. Día 1: no se presentó mucositis. Día 8: 36% mucositis, 13 eran grupo láser y 7 grupo control. Día 15: 41% pacientes con mucositis, 13 grupo de láser y 11 grupo control. No se mostró beneficio del uso profiláctico del láser
Fadda G et al., 2006 ¹⁶	Casos y controles: 337 niños, 1-15 años, 1992-2003. Tres grupos de quimioterapia, melfalán, busulfán y Protocolo alquilante	1.Polimorfismo genético 2.Género (género y la edad no fueron identificados como factor de riesgo) 3. Índice de masa corporal 4.Condición oral preexistente 5. Alteraciones en la saliva	Doscientos cuarenta y un casos (mucositis) y 96 controles (no mucositis). Quimioterapia correlacionada con mucositis oral. Infecciones bacterianas. Tumores germinales relacionados con mucositis oral ($p=1.01$ y 2.05)

Tabla 2 Escala de medición de la mucositis según la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Escala	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
OMS	Normal	Eritema generalizado Mucosa enrojecida No hay dolor Voz normal	Eritema Úlceras poco extensas Deglute sólidos Dolor ligero	Úlceras extensas Encías edematosas Saliva espesa Deglute líquidos Dolor Dificultad para hablar	Úlceras extensas Encías sangrantes Infecciones No hay saliva Imposibilidad de deglutir Soporte enteral o parenteral Dolor muy extenso

y la reestructuración de la recolección de datos. Los investigadores se estandarizaron hasta obtener un coeficiente Kappa simple (k) y Kappa ponderado (kp) de 0.61 a 0.80, lo que representa una concordancia aceptable. Posteriormente la investigación se realizó en pacientes pediátricos con LAL, vírgenes a tratamiento quimioterapéutico que ingresaron para tratamiento oncológico, durante marzo de 2012 a marzo de 2013, iniciamos con la revisión del expediente clínico para recabar datos como: edad, sexo, tipo de leucemia, quimioterapia, biometría hemática y prealbúmina, además se realizó examen intra y extraoral en búsqueda de mucositis oral de acuerdo a la escala de la OMS (tabla 2) y presencia o ausencia de infección bucal, una vez por semana por 8 semanas; si presentaba lesión oral, se notificó al Servicio tratante para su atención y se realizó la identificación de higiene oral en base al índice O'leary⁴³ (tabla 3) (fig. 1).

El examen bucal se realizó previas barreras de protección física, lámpara de luz artificial y espejo bucal (#5). Los datos se registraron en una base de datos y se analizaron en

programa SPSS® versión 18, donde obtuvimos medidas de frecuencia, análisis bivariado con prueba exacta de Fisher y riesgo relativo en cada variable con asociación estadísticamente significativa.

Resultados

Prueba piloto: el 53.8% hombres, media de edad 7.92 ± 5.57 años, rango de 1-17 años. El 46.2% de la muestra tuvo lesión oral (65.05% mujeres), 15.4% presentaba mucositis oral (todas mujeres); el 7.7% presentó infección por *Candida*, las cuales eran mujeres; el 7.7% presentó infección por herpes virus; el 23.1% de la muestra presentaba infección bacteriana bucal; el 76.9% presentaba higiene oral deficiente. El 69.3% tenía neutropenia (leve, moderada y severa), de éstos el 66.7% tenían neutropenia severa y eran hombres, en cuanto a desnutrición tomando como base el percentil para edad, peso y talla, el 30.7% tenía desnutrición. Los resultados anteriores justificaron la importancia de continuar con

Tabla 3 Variables analizadas en el estudio

Variables independientes	Definición operativa	Categorías
1. Edad	Tiempo de vida en años registrada en el expediente	
2. Sexo	Características biológicas que definen mujer y hombre; registrado en el expediente	1.Masculino 2.Femenino
3. Desnutrición (prealbúmina)	Nivel de prealbúmina en sangre registrada de análisis de laboratorio del paciente	17 - 42 mg/dL 1.Ausencia: dentro de rangos 2.Presencia: debajo de rangos
4. Neutropenia	Recuento absoluto de neutrófilos en biometría hemática registrada en laboratorio	0. Ausencia de neutropenia 1.Neutropenia leve: 1,000-1,500/mL 2.Neutropenia moderada: 500-1,000/mL 3.Neutropenia severa: <500/mL
5. Higiene oral	Medida con índice O'leary: placa bacteriana en superficies dentarias, teñidas con un agente revelador: sumatoria de superficies dentarias teñidas / total de superficies * 100	1.0% a 15%: Higiene oral buena 2.16% a 49%: Higiene oral regular 3.50% a 100%: Higiene oral deficiente 999. No aplica (no hay dientes)
Variables dependientes		
1. Mucositis oral	Reacción inflamatoria de la mucosa orofaríngea, a los fármacos quimioterapéuticos Utilizaremos la escala de la OMS para mucositis oral	0.Grado 0: ausencia 1.Grado 1:eritema generalizado, no dolor, voz normal 2.Grado 2: eritema, úlceras poco extensas, mantiene la deglución de sólidos, dolor ligero 3.Grado 3: úlceras extensas, encías edematosa, saliva espesa, capacidad de deglutir líquidos, dolor, dificultad para hablar 4. Grado 4: úlceras extensas, encías sangrantes, infecciones, no hay saliva, imposibilidad de deglutir, soporte enteral o parenteral y dolor.
2. Infección oral por <i>Candida spp.</i>	Infección oral por <i>Candida spp.</i> clínicamente y cultivo positivo	0.Ausencia 1.Presencia
3. Infección oral por virus herpes	Enfermedad mucocutánea por herpes virus. Diagnóstico clínico y serología positiva	0. Ausencia: cultivo negativo 1.Presencia: cultivo positivo
4. Infección oral bacterianas	Colonización de especies patógenas en boca clínicamente y cultivo positivo de la lesión oral	0. Ausencia 1.Presencia

la investigación para determinar si un foco infeccioso oral es predisponente para una infección sistémica que incide en la morbilidad de estos pacientes y establecer cómo una medida higiénica oral puede disminuir esta incidencia.

Resultados del estudio

El estudio representa una muestra por conveniencia de 17 niños con LAL en quimioterapia con un periodo de seguimiento de 8 semanas; 15 (88%) en Protocolo San Judas XIIIB y 2 (12%) en BFM 90, 13 (76.5%) hombres, media de edad 6.5 ± 4.9 años (rango de 2-16 años); 12 (70.6%) de los pacientes tuvieron lesión oral, 11 (64.7%) con algún grado de mucositis oral: 5.8% mucositis grado 1, 29.4% grado 2, 5.8% grado 3 y 23.5% grado 4; 5 (29.4%) experimentaron infección bacteriana sobreagregada a mucositis, corroborada con cultivos directos de la lesión oral; se realizaron 24 cultivos, 20 fueron positivos, un KOH para *Candida albicans* y 19 cultivos de secreciones orales (*Escherichia coli* con betalactamasas de espectro extendido -BLEE-, Cocos Gram positivos, *Enterococcus*

cloacae, *Staphylococcus edipermidis*, *Staphylococcus metalino*, *Staphylococcus aureus* y Bacilos Gram negativos). Análisis descriptivo en la tabla 4.

La incidencia de mucositis oral dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento fue de 64.7% (11/17) y para mucositis oral grados 3 y 4, que representan los grados más severos fue 29.3% (5/17). Todos los pacientes (100%) tuvieron al menos una vez neutropenia severa (17/17), el 52.9% (9/17) tuvo desnutrición, 88.2% (15/17) higiene oral deficiente (tabla 5).

En el análisis bivariado con prueba exacta de Fisher, los factores de riesgo asociados a mucositis oral grado 3 y 4 fueron: desnutrición ≥ 2 semanas (RR=2.66; IC 95%=1.06-2.50; $p=0.009$), neutropenia severa ≥ 4 semanas (RR=2.00; IC 95%=1.07-3.71; $p=0.044$) y una higiene oral deficiente durante ≥ 4 semanas (RR=3.50; IC 95%=1.08-11.29; $p=0.003$). El riesgo para desarrollar infección bacteriana sistémica asociado a mucositis grado 3 y 4 fue RR=2.10, IC 95%=0.24-1.25, $p=0.101$, aunque no existió una significancia estadística a través de prueba exacta de Fisher, clínicamente si observamos una tendencia del riesgo para infección sistémica en

Índice de O'Leary

Índice primera consulta										%										Fecha:									

Figura 1 Odontograma para contabilizar superficies dentarias teñidas según índice O'Leary.

Tabla 4 Características de los niños con leucemia aguda linfoblástica participantes del estudio

Característica		n=17 Media
Edad, años		6.5 ± 4.9
Sexo	Masculino	13 (76.5)
	Femenino	4 (23.5)
Incidencia de desnutrición		9 (52.9)
Incidencia de neutropenia severa		17 (100)
Higiene oral	Regular	2 (11.8)
	Deficiente	15 (88.2)

Los datos se presentan como número (%), promedio ± desviación estándar.

pacientes con lesiones orales sobreinfectadas, 4 de los 5 pacientes con mucositis oral grado 3 y 4, y sobreinfección oral la presentaron (tabla 6).

Como parte del tratamiento multidisciplinario, los beneficios de los pacientes durante el estudio fueron: examen intra y extraoral en busca de lesiones previas al tratamiento, educación a los padres y pacientes acerca de los cuidados bucales, cada semana durante su seguimiento se les realizó identificación de higiene bucal; a los pacientes con mucositis grado 2, se les informó a los padres acerca de la evaluación de ésta, se les recomendó higiene gentil de boca con cepillo dental de cerdas suaves y dieta blanda libre de irritantes y enjuagues con agua bicarbonatada; al paciente con mucositis grado 3 además se le implementó antibiótico para evitar su evolución y enjuagues con Gelclair® y a los pacientes con mucositis grado 4 se les tomó hemocultivos y cultivo directo de cavidad bucal, se les cubrió con antibióticos y se interconsultó a Gastroenterología para valorar nutrición enteral o parenteral.

Discusión

Los resultados de la prueba piloto y la muestra demuestran que existe una relación entre el sexo, la neutropenia y la higiene oral para el desarrollo de los grados más severos de mucositis oral; en la prueba piloto las mujeres presentaron mayor número de lesiones orales en comparación con los hombres, a pesar de que los hombres presentaban más

Tabla 5 Incidencia acumulada (IC 95%) de lesiones orales y sistémicas, a las 8 semanas

Característica (IC95%)	n=17	IA
Lesión oral	12	70.6 (46.8-86.7)
Mucositis oral	11	64.7 (41.3-82.7)
Grado 1	1	5.8 (1.0-26.9)
Grado 2	5	29.4 (13.3-53.1)
Grado 3	1	5.8 (1.0-26.9)
Grado 4	4	23.5 (9.5-47.2)
Candidiasis oral	2	11.8 (3.3-34.3)
Infección bacteriana oral	5	29.4 (13.3-53.1)
Infección por virus herpes simple	1	5.8 (1.0-26.9)
Infecciones bacterianas sistémicas	7	41.2 (21.6-63.9)

Los datos se presentan como número.

IA: incidencia acumulada; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

neutropenia y más de la mitad tenían higiene oral deficiente. En la muestra de 17 pacientes, el riesgo relativo (RR=2.10) de infección sistémica bacteriana para los pacientes con lesiones orales sobreinfectadas (mucositis grado 3 y 4) nos indica que puede existir una tendencia clínica de riesgo para el desarrollo de infección sistémica a partir de un foco local en estas lesiones orales, aunque estadísticamente no es significativo ($p=0.101$), debe de ser tomado en cuenta ya que la no significancia estadística por p exacta de Fisher puede deberse al tamaño pequeño de la muestra. El cálculo de riesgos está marcando una tendencia desfavorable (RR=2.1), ya que se observó que en 5 pacientes donde se documentó infección bacteriana bucal corroborada con cultivo positivo de *Escherichia coli* con BLEE, Cocos Gram positivos, *Enterococcus clocae*, *Staphylococcus edipermidis*, *Staphylococcus metalino*, *Staphylococcus aureus* y Bacilos Gram negativos respectivamente, desarrollaron datos clínicos de septicemia grave, 3 de estos pacientes con positividad en el hemocultivo para las mismas bacterias y necesidad de atención en la Unidad de Terapia Intensiva. Otro paciente con aislamiento de virus herpes en boca, presentó choque séptico sin hemocultivos positivos. Lo anterior sugiere que existe una asociación de riesgo para el desarrollo de bacteriemias a partir de

Tabla 6 Factores de riesgo asociados a mucositis grados 3 o 4 vs. mucositis 0, 1 y 2

Característica		Mucositis 3 o 4 (n=5)	Sin mucositis 3 o 4 (n=12)	RR (IC 95%)	p exacta de Fisher
Edad	< 4 años	2 (40)	8 (66.7)	1.00	0.593
	≥ 4 años	3 (60)	4 (33.3)	1.40 (0.68-2.85)	
Sexo	Femenino	0 (0)	4 (33.3)	1.00	0.261
	Masculino	5 (100)	8 (66.7)	1.62 (1.06-2.50)	
Desnutrición	< 2 semanas	0 (0)	9 (75.0)	1.00	0.009*
	≥ 2 semanas	5 (100)	3 (25.0)	2.66 (1.09-6.54)	
Neutropenia severa	< 4 semanas	0 (0)	7 (58.3)	1.00	0.044*
	≥ 4 semanas	5 (100)	5 (41.7)	2.00 (1.07-3.71)	
Higiene oral deficiente	< 4 semanas	0 (0)	10 (83.3)	1.00	0.003*
	≥ 4 semanas	5 (100)	2 (16.7)	3.50 (1.08-11.29)	
Infección bacteriana sistémica	Ausente	1 (20)	9 (75)	1.00	0.101
	Presente	4 (80)	3 (25)	2.10 (0.24-1.25)	

Los datos se presentan como número (%). * $p < 0.05$.

RR: riesgos relativos; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

una lesión oral mal abordada, asociación que es necesario seguir investigando para determinar cuáles son los verdaderos riesgos con un número mayor de pacientes, similar a lo reportado por Anirudhan 2008³³ y Cheng KK 2008³⁴, que describen que la neutropenia y el deficiente estado de salud bucodental durante el tratamiento oncológico se asocian con la presencia de mucositis oral en sus grados más severos; más de la mitad de ambas muestras presentaron higiene oral deficiente, lo que también es corroborado en asociación con mucositis oral por Pico et al. 1998¹⁷; Epstein y Schubert 1999 y Sonis 2000³⁶, mencionan que un 20%-50% de las septicemias en los pacientes inmunodeprimidos se originan en boca, agravando el cuadro clínico del paciente, comprometiendo la respuesta inmunológica y aumentando el grado de morbilidad y mortalidad de los pacientes, además de afectar a la calidad de vida y a las repercusiones económicas que conllevan. La edad de los pacientes parece también estar jugando un papel muy importante para el desarrollo de complicaciones en nuestros pacientes ya que los 5 pacientes que desarrollaron un estado grave con lesión oral sobreinfectada tenían un promedio de 2.2 años de edad, con respecto a lo anterior, Figliolia et al. 2008³⁶, reportó que la mayoría de los pacientes con mucositis oral tenían edades entre los 2 y 5 años, coincidiendo con otros autores como Pico et al. 1998¹⁷, donde observaron complicaciones odontológicas más frecuentes en niños menores de 12 años.

Conclusión

La mucositis oral es la lesión más frecuente posterior a la quimioterapia y no sólo representa una simple o sencilla lesión local, sino una serie de circunstancias con potencial de desarrollo para eventos infecciosos sistémicos, nutricionales, psicosociales entre otros, que pueden desencadenar

una serie de factores que incluyen a la desnutrición, cambio del curso de la terapia oncológica o la interrupción de ésta, según la severidad de la misma y el riesgo de mortalidad de estos pacientes por una carga de virus, hongos o bacterias a partir de un foco infeccioso aparentemente "local" desarrollado en la cavidad oral. Aunque actualmente las investigaciones de factores de riesgos son a nivel de biología molecular y genética para determinar la evolución clínica del tratamiento en los niños con cáncer, un aspecto que en muchas ocasiones está descuidado por su aparente e inofensiva importancia, es el desarrollo de mucositis oral con focos de infección sobreagregada secundaria al efecto citotóxico de la quimioterapia, que sin una detección temprana y cuidado específico y oportuno, pueden llegar a ser verdaderos eventos catastróficos. Actualmente, la literatura internacional ha resaltado la importancia de evaluar factores de riesgo para mucositis oral en niños y adolescentes, ya que la tasa de mitosis epitelial es más rápida y con más receptores del factor de crecimiento epidérmico en el epitelio, observando que la severidad de la mucositis ha sido mayor para este grupo de edad. El impacto que puede tener este estudio puede brindar una mejor perspectiva acerca de los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones orales y de los eventos sistémicos desarrollados a partir de éstas, en niños con LAL en quimioterapia y así posteriormente sustentar un programa preventivo y de atención a través de una guía de práctica clínica desarrollada para este tipo de pacientes a partir de los presentes hallazgos, ya que la integridad de la mucosa oral para el éxito de la quimioterapia sin lugar a dudas, constituye un pilar muy importante.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

Agradecimientos

Al Instituto Nacional de Pediatría y al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Referencias

- Cotran RS, Kumar V, Robbins S. Patología estructural y funcional. 6ª ed. USA: McGraw Hill; 1999.
- Consultado en febrero de 2014. <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs297/es/index.html>
- Rivera Luna R. El niño con cáncer. Los padecimientos más comunes para el médico no especialista. México: Editores de textos mexicanos, 2007. p. 1-20.
- Gordón NM, Pereira PL, Souza BL, et al. Evaluación clínica de la salud oral de niños con neoplasias malignas. *Av. Odontoestomatol* 2005;21(3):127-139.
- Tirado GL, Mohar, BA. Epidemiología de las neoplasias hematológicas. *Cancerología* 2007;2:109-120.
- Rivera Luna R, Martínez AA, Cárdenas CR, et al. Frecuencia de neoplasias malignas en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría provenientes de la ciudad de México y área metropolitana. *Rev Inst Nal Cancerol* 1995;41(1):9-13.
- Consultado en febrero de 2014. <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contenidos/estadisticas/2011/cancer11.asp?s=inegi&c=2780&ep=50>
- González RA, Rizo RP, Chico AP, et al. Mortalidad del cáncer en el Instituto Nacional de Pediatría como problema de salud pública. *Acta Pediatr Mex* 2009;30(2):124-127.
- Rivera Luna R. Hemato-Oncología Pediátrica. Principios generales. México: Editores de textos mexicanos; 2006. p. 1-16.
- Pizzo PA, Poplack DG. Principles & Practice of Pediatric Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Consultado en febrero de 2014. <http://www.censia.salud.gob.mx/interior/cancer/cancermundial.html>
- Crespo SE. Epidemiología de las leucemias agudas. *Hematología* 2010;11Suppl. 1:537-39.
- Sabater RM, Rodríguez de Rivera CM, López LJ, et al. Manifestaciones orales secundarias al tratamiento oncológico. Pautas de actuación odontológica. *Av. Odontoestomatol* 2006;22(6):335-342.
- Caribé GF, Chimenos KE, López LJ, et al. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. *Med Oral* 2003;8:178-187.
- Peterson DE, D'Ambrosio JA. Diagnosis and management of acute and chronic oral complications of nonsurgical cancer therapies. *Dent Clin of North Am* 1992;36(4):945-966.
- Fadda G, Campus G, Lugliè P. Risk factors for oral mucositis in paediatric oncology patients receiving alkylant chemotherapy. *BMC Oral Health* 2006;6:13.
- Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. *The Oncologist* 1998;3:446-451.
- Silvestre-Donat FJ, Puente SA. Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. *Av. Odontoestomatol* 2008;24(1):111-121.
- Nicola P, Romani C, Cupelli L, et al. Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview. *Haematologica* 2007;92(2):222-231.
- López CF, Oñate SR, Roldán C, et al. Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of different scale. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:412-421.
- Cheng KK, Lee V, Li CH, et al. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. *Oral Oncol* 2011;47(3):153-162.
- Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996;32B(5):281-292.
- Khan SA, Wingard JR. Infection and Mucosal Injury in Cancer Treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;29:31-36.
- Puyal M, Jiménez C, Chimenos E, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la mucositis bucal en los pacientes con hemopatías malignas. *Med Oral* 2003;8:10-18.
- Raber-Durlacher JE, Barasch A, Peterson DE, et al. Oral Complications and Management Considerations in Patients Treated with High-Dose Chemotherapy. *Supportive Cancer Therapy* 2004;1(4):219-229.
- Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines. *Annals of Oncology* 2011;22(Supplement 6):vi78-vi84.
- Hernández FA, Oñate SRE, Cabrerizo MMC, et al. Influence of oral health on mucositis in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;17(1):94-101.
- Silverman SJ. Diagnosis and management of oral mucositis. *J Support Oncol* 2007;5:13-21.
- Soares FA, Luz de Aquino AR, Pereira de Carvalho C, et al. Frequency of Oral Mucositis and Microbiological Analysis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with 0.12% Chlorhexidine Gluconate. *Braz Dent J* 2011;22(4):312-316.
- Perry MC. The Chemotherapy Source Book, 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 19-22.
- Ruiz-Esqueda G, Nervi B, Vargas A, Maíz A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. *Rev Med Chile* 2011;139:373-381.
- Otmani N, Alami R, Hessissen L, et al. Determinants of severe oral mucositis in paediatric cancer patients: a prospective study. *International Journal of Paediatric dentistry* 2011;21:210-216.
- Anirudhan D, Bakhshi S, Xess I, et al. Etiology and outcome of oral mucosal lesions in children on chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Indian Pediatrics* 2008;45:47-51.
- Cheng KKF, Goggins WB, Lee VWS, et al. Risk factors for oral mucositis in children undergoing chemotherapy: A matched case-control study. *Oral Oncology* 2008;44:1019-1025.
- Cheng KKF. Association of plasma methotrexate, neutropenia, hepatic dysfunction, nausea/ vomiting and oral mucositis in children with cancer. 2008; *European Journal of cancer Care* 2008;17:306-311.
- Figliolia SL, Oliveira DT, Pereira MC, et al. Oral mucositis in acute lymphoblastic leukaemia: Analysis of 169 paediatric patients. *Oral Diseases* 2008;14:761-766.
- Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, et al. Influence of Low-Energy Laser in the Prevention of Oral Mucositis in Children with Cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:435-440.
- Hernández FA, Oñate SR, Cabrerizo MM, et al. Influence of oral health on mucositis in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;17(1):94-101.
- Joshi VK. Dental treatment planning and management for the mouth cancer patient. *Oral Oncology* 2010;46:475-479.
- Alberth M, Majoros L, Kovalecz G, et al. Significance Of Oral Candida Infections In Children With Cancer. *Pathology Oncology Research* 2006;12(4):237-241.
- Consultado en febrero de 2014. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
- Consultado en febrero de 2014. http://medicina.unmsm.edu.pe/investigacion/etica/documentos/5.%20belmont_report.pdf
- Echeverría JJ, Pumarola SJ. El manual de odontología, 2ª ed. España: Masson; 2002. p. 25-27.



ARTÍCULO ORIGINAL

Impacto en la sobrevida y el periodo libre de progresión con tratamiento local en pacientes con cáncer de mama metastásico

Antonio Maffuz-Aziz^{a,*}, Bibiana Aldaneli Arredondo-Rodríguez^b, Sonia Labastida-Almendaro^c, Juan Alberto Tenorio-Torres^a, Brenda Carbajal-Saldaña^d y Sergio Rodríguez-Cuevas^a

^a Cirugía Oncológica, Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM, México D.F., México

^b Cirugía de Mama, Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM, México D.F., México

^c Estadística, Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM, México D.F., México

^d Oncología Médica, Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama metastásico; Fenotipos moleculares; Cáncer de mama; México.

Resumen

Introducción: El tratamiento para pacientes con cáncer de mama metastásico es paliativo. Tradicionalmente, el tratamiento del tumor primario se reserva para el manejo paliativo de hemorragia, infección o ulceración. Estudios recientes han demostrado incremento en la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama metastásico con tratamiento del tumor primario.

Objetivo: Determinar la sobrevida global y periodo libre de progresión en pacientes con cáncer de mama metastásico y tratamiento del tumor primario.

Material y métodos: Se incluyeron pacientes con cáncer de mama metastásico al momento del diagnóstico que fueron tratadas con quimioterapia y lograron respuesta al tratamiento; se dividieron a las pacientes en 3 grupos con base al tratamiento: quimioterapia, quimioterapia + cirugía, quimioterapia + cirugía + radioterapia; asimismo se dividió a las pacientes por fenotipos moleculares.

Resultados: Ciento veinte pacientes fueron incluidas, 79 tratadas sólo con quimioterapia, 21 con quimioterapia + cirugía y 20 con quimioterapia + cirugía + radioterapia; la probabilidad de sobrevida a 12 meses fue del 71%, 84% y 94%, respectivamente; el periodo libre de progresión a 12 meses fue del 35%, 52% y 73%, respectivamente. Con base a los fenotipos moleculares, la probabilidad de supervivencia a 18 meses fue luminal A de 91%, luminal B de 75%, Her positivo 52% y triple negativo de 42%.

Conclusiones: El manejo local del tumor primario en cáncer de mama metastásico ofrece un beneficio en el periodo libre de progresión y en la sobrevida global en pacientes seleccionadas.

* Autor para correspondencia: Av. Bordo N° 100, Colonia Ejido de Santa Ursula Coapa, Delegación, C.P. 04980, México D.F., México. Teléfono: 5678 0600, ext. 111. Celular: (044) 5518025010. Correo electrónico: tonomaffuz@yahoo.com (Antonio Maffuz-Aziz).

KEYWORDS

Breast cancer;
Metastatic breast
cancer; Molecular
phenotypes; Mexico.

Impact on overall survival and progression free survival of local treatment in patients with metastatic breast cancer

Abstract

Introduction: The treatment for patients with metastatic breast cancer is palliative. Traditionally, treatment of the primary tumor is reserved for palliative management of bleeding, infection or ulceration. Recent studies have demonstrated increased survival of patients with metastatic breast cancer and local treatment of primary tumor.

Objective: To determine the overall survival and progression-free survival in patients with metastatic breast cancer and local treatment of primary tumor.

Material and methods: Patients with metastatic breast cancer at diagnosis who were treated with chemotherapy and achieved response to treatment; patients were divided into 3 groups based on the treatment: chemotherapy, chemotherapy + surgery and chemotherapy + surgery + radiotherapy. Also patients were divided by molecular phenotypes.

Results: One hundred and twenty patients were included, 79 treated with chemotherapy alone, 21 chemotherapy + surgery and 20 with chemotherapy + surgery + radiotherapy, the probability of survival at 12 months was 71%, 84% and 94% respectively, the progression free survival at 12 months was 35%, 52% and 73% respectively. Based on molecular phenotypes, the probability of survival at 18 months was 91% luminal A, 75% luminal B, Her (+) 52% and Triple negative 42%.

Conclusions: Local management of the primary tumor in metastatic breast cancer provides a benefit in progression-free and overall survival in selected patients.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

En México, el cáncer de mama es un importante problema de salud pública ya que la mortalidad y el número de casos se han incrementado paulatinamente. A partir de 2006 ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en las mujeres de 25 años en adelante, desplazando de esta posición al cáncer cervicouterino. Aproximadamente el 50% de los casos de cáncer de mama, se diagnostican en estadio avanzado^{1,2}.

El tratamiento para pacientes diagnosticadas con cáncer de mama metastásico es generalmente paliativo con quimioterapia o terapia hormonal. Tradicionalmente, la resección quirúrgica del tumor primario se reserva para tratamiento paliativo de hemorragia, infección o ulceración del tumor primario³.

Recientemente, estudios retrospectivos sugieren que la resección quirúrgica del tumor primario en pacientes con cáncer de mama etapa clínica IV puede mejorar la sobrevida. Esta observación es intrigante ya que esta etapa es históricamente incurable, además los estudios tienen un gran tamaño de muestra de bases de datos pero resultan limitados para su análisis por el uso de quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia, confundiendo el efecto de respuesta del tratamiento sistémico⁴.

El objetivo del presente estudio es conocer la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión en mujeres mexicanas con cáncer de mama metastásico al momento del diagnóstico, que recibieron tratamiento sistémico inicial con quimioterapia y que presentaron algún grado de respuesta tumoral a nivel del primario o de la metástasis y que posteriormente recibieron tratamiento locorregional con cirugía

o cirugía y radioterapia; así como sobrevida global y periodo libre de progresión por subgrupos de acuerdo al tratamiento recibido.

Material y métodos

Se trata de un estudio descriptivo, abierto, observacional, retrospectivo y transversal. Se incluyeron pacientes diagnosticadas con cáncer de mama etapa IV, sin tratamiento del tumor primario, con expediente clínico completo y que lograron respuesta clínica parcial o completa posterior a quimioterapia paliativa, en tumor primario y/o visceral y enfermedad estable o respuesta parcial a nivel óseo en un periodo comprendido del 1 de enero de 2006 al 30 mayo de 2012. La respuesta al tratamiento fue evaluada con base a los criterios de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)⁵. Se consideraron para tratamiento quirúrgico aquellas con metástasis de bajo riesgo, con respuesta parcial o completa a quimioterapia. La validación de los datos se realizó mediante el análisis estadístico con el programa SPSS® versión 20. Las pacientes fueron agrupadas en 3 brazos experimentales:

1. Quimioterapia paliativa.
2. Quimioterapia paliativa seguida de cirugía.
3. Quimioterapia paliativa seguida de cirugía más radioterapia.

Para el análisis, también se dividió a las pacientes por subgrupos moleculares (fenotipos) de acuerdo al resultado de inmunohistoquímica y con base a las recomendaciones del consenso de St. Gallen 2011⁶: luminal A (receptores hormonales positivos, Her2-neu negativo y Ki 67 < 14%); luminal B (receptores hormonales positivos, Her2-neu negativo o

positivo y Ki 67 > 14%); Her positivo (receptores hormonales negativos con Her2-neu positivo); y triple negativo (receptores hormonales y Her2-neu negativos). Los resultados se analizaron de acuerdo a fenotipo y tipo de tratamiento recibido.

Resultados

Se incluyeron 120 pacientes que cumplían con los criterios para evaluación de la sobrevida de cáncer de mama metastásico. La media de edad de presentación de cáncer de mama fue 53.4 ± 14 años. Al momento del diagnóstico se encontró que el 62.5% (n=75) de las pacientes presentaba metástasis en sitio único, 28.3% (n=34) en 2 sitios y 9.3% (n=11) en 3 o más sitios. De los sitios únicos más frecuentes: metástasis óseas en el 49.2%, metástasis a tejidos blandos en 20.4%, metástasis pulmonares en 14.4% y metástasis a otros sitios en 16%. El tipo histológico predominante fue ductal infiltrante en el 84.2%, lobulillar infiltrante 12.5%, mixto 1.7% y otros 0.8%. El fenotipo predominante fue luminal A 32.5% (n=39), luminal B 25% (n=30), Her positivo 20% (n=24), triple negativo 20% (n=24), en 2.5% (n=3) fue cáncer de mama bilateral, un caso con fenotipo luminal B derecho y triple negativo izquierdo y en 2 casos no se tuvo información por lado.

La sobrevida global se analizó de acuerdo a fenotipo y tipo de tratamiento con un periodo de vigilancia de 18 y 12 meses por el corto seguimiento de las pacientes. La probabilidad de supervivencia a 18 meses con fenotipo luminal A es de $91.6\% \pm 4.7\%$, con fenotipo luminal B de $75.7\% \pm 1.09\%$, fenotipo Her positivo de $52.3\% \pm 2.2\%$ y fenotipo triple negativo a 18 meses $42.1\% \pm 1.08\%$ (fig. 1).

La comparación de sobrevida global de acuerdo a fenotipo incluyendo todos los tipos de tratamiento recibido se puede observar en la tabla 1.

Sólo se encuentra significancia estadística en el fenotipo luminal A por lo que su supervivencia fue mayor comparada con el resto de los fenotipos; sin embargo se esperaría alguna modificación con mayor tiempo de seguimiento.

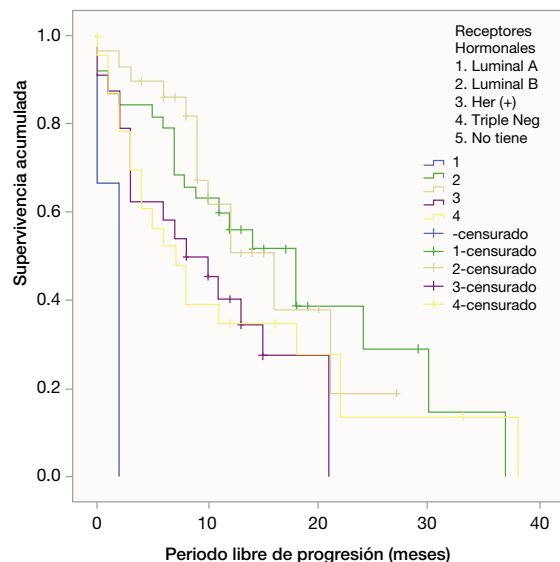


Figura 1 Probabilidad de sobrevida a 18 meses.

Tabla 1 Fenotipos

Fenotipos	p
Luminal A vs. luminal B	0.15
Her positivo vs. triple negativo	0.44
Luminal A vs. Her positivo	0.002
Luminal A vs. triple negativo	0.001
Luminal B vs. triple negativo	0.07

La distribución de acuerdo al tipo de tratamiento se presenta en la tabla 2.

En el análisis de los diferentes tipos de tratamiento los pacientes con sólo quimioterapia tienen mayor tiempo de seguimiento (60 meses), con una probabilidad de sobrevida del 66.1%.

Se analizó la probabilidad de sobrevida a 12 meses por el corto seguimiento de los otros grupos de tratamiento con los resultados obtenidos en la figura 2 (tabla 3).

Al hacer comparación entre los grupos encontraron valores de p, los cuales se presentan en la tabla 4.

Los únicos tratamientos que tuvieron significancia estadística son quimioterapia + cirugía + radioterapia comparado con quimioterapia únicamente o con quimioterapia + cirugía.

En la clasificación por fenotipo de las pacientes del grupo de quimioterapia + cirugía con o sin radioterapia, se encontró la información presentada en la tabla 5.

Una paciente con cirugía sin radioterapia no cuenta con receptores hormonales.

De las pacientes operadas, el 70% (n=28) continúan con hormonoterapia; de ellas 50% (n=14) con tamoxifeno y 50% (n=14) con inhibidores de aromatasa.

En la clasificación por fenotipo en paciente con sólo quimioterapia los resultados se observan en la tabla 6.

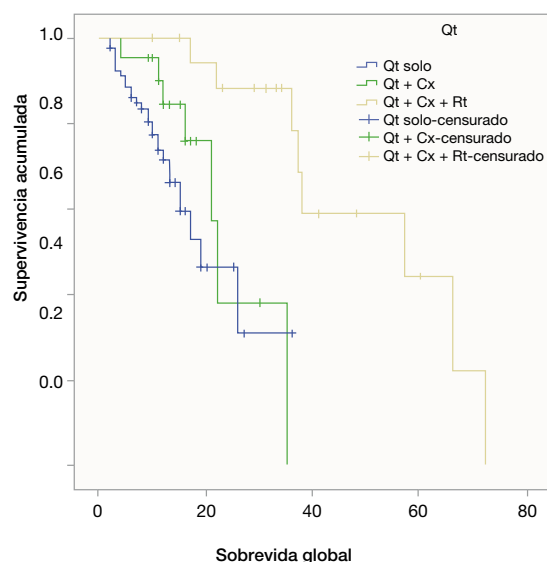
Una paciente con cáncer de mama bilateral con fenotipo luminal B y triple negativo se eliminó.

En el periodo libre de progresión de acuerdo a subgrupos de tratamiento evaluado a 12 meses, la probabilidad de supervivencia se muestra en la tabla 7.

Por lo que el grupo tratado con quimioterapia + cirugía + radioterapia tiene mayor probabilidad de periodo libre de progresión. En etapa IV la probabilidad de enfermedad libre de progresión global a 18 meses es de $33.6 \pm 5.7\%$. La mediana es de 9 meses.

Tabla 2 Distribución de acuerdo al tipo de tratamiento

Tratamiento	Porcentaje
Quimioterapia	65.8% (n=79)
Quimioterapia + cirugía	17.5% (n=21)
Quimioterapia + cirugía + radioterapia	16.7% (n=20)



Qt: quimioterapia; Cx: cirugía; Rt: radioterapia.

Figura 2 Probabilidad de supervivencia a 12 meses.

Tabla 3 Probabilidad de supervivencia a 12 meses

Tipo de tratamiento	Probabilidad de supervivencia a 12 meses (%)
Quimioterapia	71.4% ± 5.6%
Quimioterapia	84.3% ± 8.4%
Quimioterapia + cirugía + radioterapia	94.1% ± 5.7%

De acuerdo a los fenotipos de supervivencia libre de progresión (meses) y al tipo de tratamiento se presentan en la tabla 8.

En 2 pacientes no se tienen receptores hormonales y una paciente tiene cáncer de mama bilateral, el derecho luminal B y triple negativo izquierdo que se excluyeron para este análisis. La distribución fue normal de acuerdo a Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov, de acuerdo al caso.

Se encuentra el periodo libre de progresión a favor de quimioterapia + cirugía + radioterapia de acuerdo al tipo de tratamiento y a favor de triple negativo. El primer sitio de progresión en pacientes con cirugía + cirugía + radioterapia fueron metástasis óseas 20% (n=8), piel (sitio de herida quirúrgica) 15% (n=6), ganglios supraclaviculares y/o axilares 7.5% (n=3), sistema nervioso central 7.5% (n=3) y pulmonares 7.5% (n=3). El primer sitio de progresión en paciente sin cirugía fueron: metástasis pulmonares 13.8% (n=11), óseas 12.5% (n=10) y ganglios supraclaviculares y/o axilares 11.2% (n=9).

Finalmente, la tasa de supervivencia global de pacientes en etapa IV a los 24 meses fue de 56.7 ± 6.6% y a los 18 meses 66.8 ± 5.5%.

Tabla 4 Comparación entre los grupos

Tipos de tratamiento	p
Quimioterapia vs. quimioterapia + cirugía	0.234
Quimioterapia vs. quimioterapia + cirugía + radioterapia	0.001
Quimioterapia + cirugía vs. quimioterapia + cirugía + radioterapia	0.001

Tabla 5 Clasificación por fenotipo de las pacientes del grupo de quimioterapia + cirugía con o sin radioterapia

Fenotipos de las pacientes en el grupo de cirugía + quimioterapia ± radioterapia	% (n)
Luminal A	47.5% (n=19)
Luminal B	17.5% (n=7)
Her positivo	7.5% (n=3)
Triple negativo	25% (n=10)

Discusión

En 2002 Khan SA et al., en la revisión de 16,023 casos de cáncer de mama metastásico de la base de datos conjunta del *American College of Surgeons* y de la *American Cancer Society* encontraron que las mujeres sometidas a extirpación del tumor primario, con márgenes libres, tenían una reducción en el riesgo de morir a 3 años de 39%⁷. En 2006, Rapiti et al. del registro de GENEVE encontró también una reducción de 40% en la mortalidad de mujeres con cáncer de mama en etapas IV, a quienes se les reseccó el tumor primario con márgenes libres, corroborando los hallazgos previos de Khan et al.⁸. Babiera et al. del *MD Anderson* publicaron en el año 2006 una mejoría en la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama metastásico sometidas a excisión completa de la lesión primaria⁹. Gnerlich et al., analizó la base de datos del registro *Surveillance Epidemiology End Results* (SEER) de los Estados Unidos de América de 1988 a 2003, encontrando 9,734 mujeres con cáncer de mama etapa IV con toda la información necesaria, comparando 47% a las que se les extirpó el tumor primario con 53% a las que no se sometieron a la cirugía. Se observó una reducción de 37% de riesgo de morir a 3 años, con supervivencia media de 36 vs. 21 meses ($p<0.001$) en las mujeres que seguían vivas al término del estudio, y de 18 vs. 7 meses en las que habían fallecido ($p<0.001$) (Hazard Ratio=0.63 y 95% de seguridad), por lo que concluye que la extirpación del tumor primario en etapas IV de cáncer de mama se asoció a una marcada reducción en el riesgo de morir¹⁰. En la mayoría de los estudios previos no se determina como un subgrupo adicional a aquellas pacientes que también recibieron radioterapia, que en el presente estudio, sugiere ser

Tabla 6 Clasificación por fenotipo en paciente con sólo quimioterapia

Fenotipos de las pacientes en el grupo de quimioterapia	% (n)
Luminal A	25% (n=20)
Luminal B	28.7% (n=23)
Her positivo	26.2% (n=21)
Triple negativo	17.5% (n=14)

Tabla 7 Periodo libre de progresión de acuerdo a subgrupos de tratamiento evaluado a 12 meses la probabilidad de supervivencia

Tipo de tratamiento	Periodo libre de progresión a 12 meses %
Quimioterapia	34.9 ± 6.3
Quimioterapia + cirugía	52.4 ± 10
Quimioterapia + cirugía + radioterapia	73.3 ± 10

Tabla 8 Fenotipos de sobrevida libre de progresión (meses) de acuerdo al tipo de tratamiento

Tipo de tratamiento	Luminal A	Luminal B	Her positivo	Triple negativo
Quimioterapia	8.9 +/- 5.9	8.6 +/- 4.4	7.9 +/- 5.8	3.7 +/- 3.3
Quimioterapia + cirugía	12.4 +/- 6	11.7 +/- 8.1	0	11.4 +/- 4.5
Quimioterapia + cirugía + radioterapia	16.44 +/- 13.1	18.6 +/- 9	8.5 +/- 9.1	26.6 +/- 8.4

la mejor opción terapéutica en pacientes seleccionadas; apenas recientemente publicado el estudio de Lans et al. en el que 74 de 208 pacientes con cáncer de mama metastásico fueron operadas del tumor primario, lo cual se asoció al incremento en la sobrevida global; al análisis multivariado, la positividad de los receptores de estrógenos y tener sólo un sitio de metástasis, se asoció también a la mejoría en la sobrevida global. La mayoría de las pacientes operadas recibió radioterapia complementaria, la radioterapia tuvo también una asociación significativa en la mejoría de la sobrevida global en el análisis exploratorio¹¹.

Conclusiones

De acuerdo a este estudio la sobrevida global a 12 meses de seguimiento en pacientes con cáncer de mama en etapa IV es mayor en pacientes adecuadamente seleccionadas (pacientes etapa IV con metástasis de bajo riesgo y respuesta a la quimioterapia) tratadas con quimioterapia + cirugía + radioterapia, ya que demostró ser una alternativa de tratamiento, a pesar de no ser estadísticamente comparable.

La diferencia de probabilidad de sobrevida no se pueden comparar entre sí, ya que el grupo de cirugía es seleccionado basado en los criterios de inclusión (respuesta parcial o total en tumor primario posterior a quimioterapia y metástasis de bajo riesgo estables o con respuesta parcial o completa); sólo se incluyó a una paciente con metástasis viscerales (hepáticas) con respuesta completa corroborada por estudios de imagen.

El fenotipo triple negativo tiene mayor periodo libre de progresión en pacientes tratadas con quimioterapia + cirugía + radioterapia, pero el fenotipo luminal A tiene mayor sobrevida.

Se necesitan estudios prospectivos, aleatorizados, para determinar la significancia de cada tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

Referencias

1. Consultado en febrero de 2014. www.cnegsr.gob.mx.
2. Consultado en febrero de 2014. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/041ssa202.html>
3. Singletary SE, Walsh G, Vauthey JN, et al. A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2003;3:241-251.
4. Leung AM, Vu HN, Nguyen KA, et al. Effects of surgical excision on survival of patients with stage IV breast cancer. *J Surg Res* 2010;161:83-88.
5. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
6. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22(8):1736-1747.
7. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002;132:620-626.

8. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:2743-2749.
9. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006;13:776-782.
10. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, et al. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2187-2194.
11. Lang JE, Tereffe W, Mitchell MP, et al. Primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease is associated with improved survival. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1893-1899.



ARTÍCULO ORIGINAL

Tratamiento compasivo con ipilimumab en melanoma metastásico en México: una serie de casos

Miguel Ángel Álvarez-Avitia^{a,*}, Sheyla García-Pinzón^b, José Luis González-Trujillo^c, Alberto Villalobos-Prieto^d, Gerardo Rodríguez-Abrajan^e y Juan Matus-Santos^f

^a Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, México D.F., México

^b Departamento de Oncología Médica, Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Juan Graham Casasús", Villahermosa, Tab., México

^c Fundación Rodolfo Padilla Padilla A.C., León, Gto., México

^d Centro de Cáncer, Hospital ABC, México D.F., México

^e Corporativo de Oncología Médica y Radioterapia del Noroeste, Monterrey, N.L., México

^f Centro Oncológico "Diana Laura Riojas de Colosio", Hospital Médica Sur, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Neoplasma
inmunogénico;
Ipilimumab; Uso
compasivo; Melanoma
metastásico;
Pacientes mexicanos;
México.

Resumen

Introducción: Innovaciones como el ipilimumab para tratar tumores inmunogénicos, como el melanoma metastásico, están disponibles.

Objetivo: Demostrar la eficacia del tratamiento con ipilimumab en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia general (SG) con ipilimumab, en pacientes con melanoma metastásico y/o irresecable con falla a uno o más tratamientos sistémicos.

Método: En un estudio de cohorte prospectivo, se reclutaron sujetos con melanoma metastásico y/o irresecable con falla a uno o más tratamientos sistémicos en 6 unidades oncológicas de México. Se cumplieron los aspectos éticos para participar. Se planearon 4 ciclos de ipilimumab (3 mg/Kg de peso), cada 3 semanas.

Resultados: Se incluyeron 41 pacientes, con una edad media de 54.02 ± 17.03 años y mujeres 28 (68.3%). Del total de la serie de casos, a la fecha de última evaluación fallecieron 24 (58.5%) y sobrevivieron 17 (41.5%). Las medianas (IC 95%) fueron para las SLP con ipilimumab de 24.5 (IC 95%=15.3-33.7). La SG en semanas bajo ipilimumab fue de 50.7 (IC 95%=28.4-72.9). La SG de la fecha del diagnóstico a la última evaluación fue 128 (IC 95%=37.5-218.4). En la regresión de Cox, la etapa del melanoma al diagnóstico inicial fue el único predictor significativo para las SLP bajo ipilimumab, con una beta de 0.677 y una significancia de 0.03. Los eventos adversos inmunológicos reportados toxicidad hepática 2 (4.8%), prurito 5 (12.2%), fatiga 8 (19.5%), reacción cutánea 2 (4.8%), endocrinos 3 (7.3%), orquitis 1 (2.4%), diarrea 2 (4.8%) y colitis 1 (2.4%).

Discusión: Los resultados encontrados concuerdan con estudios afines.

* Autor para correspondencia: Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando N° 22, Colonia Sección XVI, C.P. 14080, México D.F., México. Celular: (044) 5529703494. Correo electrónico: calis-fue@hotmail.com (Miguel Ángel Álvarez-Avitia).

KEYWORDS

Immunogenic
neoplasm;
Ipilimumab;
Compassionate use;
Metastatic melanoma;
Mexican patients;
Mexico.

Ipilimumab compassionate treatment of metastatic melanoma in Mexico: a case series**Abstract**

Introduction: Innovations such as ipilimumab, for the treatment of immunogenic tumors like metastatic melanoma are available.

Objective: Describe Progression Free Survival (PFS) in weeks and Overall Survival (OS) in weeks with ipilimumab in patients with resistant metastatic melanoma.

Method: A prospective cohort study was performed. Subjects were recruited from 6 oncologic units in Mexico with metastatic melanoma resistant to at least 2 treatment interventions. All ethical issues were complied to participate. Four cycles of ipilimumab (dose 10 mg/Kg of weight) at weeks 1, 4, 7 and 10 were administered.

Results: Forty one subjects were included. Mean age 54.02 ± 17.03 years and female 28 (68.3%). At the end point 24 (58.5%) died and 17 (41.5%) survived. Median (95% CI) for the PFS in weeks was 24.5 (95% CI=15.3-33.7) and for OS in weeks was 50.7 (95% CI=28.4-72.9) under ipilimumab treatment. The OS in weeks from the diagnosis date to end-point was 128 (95% CI=37.5-218.4). In Cox regression, the only statistical predictor was disease stage at diagnosis for PFS in weeks (Beta 0.677; $p=0.03$). Reported immune adverse events were hepatic toxicity 2 (4.8%), pruritus 5 (12.2%), fatigue 8 (19.5%), skin reaction 2 (4.8%), endocrine 3 (7.3%), orchitis 1 (2.4%), diarrhea 2 (4.8%), constipation 1 (2.4%).

Discussion: Findings were similar with previous similar series.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

A nivel mundial, el melanoma representa el 4% de todos los diagnósticos de cáncer, pero implica el 75% de las muertes relacionadas con el cáncer de piel¹.

En México, la información más reciente indica que el melanoma representa el 9.02% del cáncer de piel y la evidencia disponible indica que la incidencia del melanoma se ha incrementado entre 1990 y 2004². En los escenarios metastásicos, los tratamientos son tóxicos y relativamente poco eficaces³.

Una vacuna contra el cáncer está compuesta por péptidos restringidos HLA-A*0201 derivados de la proteína melanosomal, glicoproteína 100 (gp100). El tratamiento aislado con esta vacuna induce respuesta inmune, pero con actividad antitumoral marginal; sin embargo, el uso de la vacuna puede incrementar la respuesta con dosis altas de interleucina-2 en sujetos con melanoma metastásico⁴.

Un principio con suficiente soporte científico es que los tumores pueden evitar su detección y la respuesta del sistema inmune, a pesar que muchas neoplasias son capaces de generar respuestas inmunes potentes, particularmente el melanoma⁵.

Una de las intervenciones más novedosas ha sido el desarrollo de agentes biotecnológicos que incrementen la capacidad antitumoral del sistema inmune. Uno de esos mecanismos es el bloqueo del antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), una de las moléculas primarias de contacto del sistema inmune⁶.

El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano, que bloquea el CTLA-4, al unirse a sus ligandos, B7-1 y B7-2, en las células presentadoras del antígeno⁷.

Estudios realizados en los últimos años han demostrado que ipilimumab (en dosis única o múltiple de 0.1-20 mg/

Kg), en monoterapia o terapia combinada, puede inducir respuestas objetivas (OR) o estabilización de la enfermedad (SD), entre pacientes con melanoma avanzado. La activación de células T registrada como respuesta justo después del inicio de ipilimumab es evidente, aunque su traducción a un beneficio clínico puede tomar tiempo, e inclusive presentarse cuando el paciente registra progresión de la enfermedad, de acuerdo con los criterios RECIST y de la Organización Mundial de la Salud (OMS), lo que ha llevado a proponerse que la respuesta a estos fármacos sea valorada de manera diferente, en términos de acción y respuesta, y no como se estima a la quimioterapia (QT)⁸.

En el 2010, se publicó la experiencia de una sola institución de los Estados Unidos (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*), con la administración compasiva de ipilimumab en pacientes con melanoma avanzado refractario, administrándose 10 mg/Kg/3 semanas, en 4 ocasiones. A la semana 24, aquellos pacientes con mejoría clínica evidente, se asignaron para recibir ipilimumab cada 12 semanas. De 51 pacientes evaluables, sólo un 29% tuvo reacciones adversas, con prurito, diarrea y *rash* como las más comunes. La tasa de media de supervivencia general o global (SG) fue de 7.2 meses. Los autores del estudio consideran que la actividad clínica de ipilimumab es evidente en una proporción de pacientes con melanoma avanzado refractario a otros abordajes⁹.

El ipilimumab para el manejo de esta indicación fue autorizado en México el 29 de febrero de 2012. Su autorización fue otorgada en la categoría de "medicamentos huérfanos".

El objetivo de este estudio es describir el comportamiento del tratamiento compasivo con ipilimumab en pacientes con melanoma resistente a diversos tratamientos.

Método

Se evaluó una serie de casos dentro de una cohorte prospectiva, en la que se incluyeron pacientes con el diagnóstico confirmado de melanoma, que recibieron un tratamiento compasivo con ipilimumab, cuando otras maniobras indicadas no funcionaron. Un criterio de exclusión es que no hubiesen sido tratados con ipilimumab previamente.

Se solicitó la participación de especialistas certificados que atienden este tipo de población. Las instituciones que aportaron sujetos fueron: el Instituto Nacional de Cancerología de la Secretaría de Salud Federal en México D.F.; el Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Juan Graham Casasús” dependiente de la Secretaría de Salud del Estado de Tabasco; Fundación Rodolfo Padilla A.C., León, Guanajuato; Hospital ABC, México D.F.; Corporativo de Oncología Médica y Radioterapia del Noroeste, Monterrey, N.L.; el Centro Oncológico “Diana Laura Riojas de Colosio”; Hospital Médica Sur, México D.F.

Se diseñó un formato *ad hoc*, para recolectar la historia demográfica y evolución clínica con los tratamientos recibidos previamente, así como los resultados obtenidos con las intervenciones administradas.

Se incluyeron pacientes con melanoma metastásico y/o irreseccable que presentaron falla o intolerancia a uno o más tratamientos sistémicos. Todos los pacientes dieron su consentimiento para recibir el manejo compasivo.

Se planeó la administración de 4 ciclos de ipilimumab a una dosis de 3 mg/Kg de peso cada 3 semanas, en pacientes sin progresión de la enfermedad o eventos adversos serios.

El estudio fue vigilado por un Comité de Ética independiente. No se puede ignorar, que los estudios compasivos se realizan cuando las condiciones del paciente son de mal pronóstico y no existen alternativas de manejo factibles. La variabilidad de los casos incluidos en este tipo de estudios se sabe que es amplia y los manejos previos no fueron controlados.

Análisis estadístico

La descripción de variables discretas se expresó en número y porcentaje; las continuas, como mediana (intervalo de confianza, IC 95%). Se crearon variables basadas en las fechas capturadas para determinar la sobrevida y el tiempo del nacimiento al diagnóstico. En virtud de que el objetivo era evaluar el manejo compasivo con ipilimumab, se determinaron las semanas libres de padecimiento y la SG con dicho manejo. Se realizaron curvas de Kaplan-Meier para esos indicadores. Igualmente se realizaron 2 análisis de regresión de Cox para determinar las variables que potencialmente explicasen varianza estadísticamente significativa.

Resultados

Se reclutaron 41 sujetos, con una edad general promedio de 54.02 ± 17.03 años. Del sexo femenino fueron 28 (68.3%). El sitio primario del melanoma fue en extremidades inferiores, 20 (48.8%); extremidades superiores, 5 (12.2%); tronco, 9 (22.0%); coroides, 3 (7.3%); y cabeza o cuello, 4 (9.8%).

La etapa clínica inicial se ilustra en la tabla 1. Cabe destacar que la mayor parte de los pacientes al momento del diagnóstico se encontraban en etapas avanzadas, el 46.3%

Tabla 1 Etapa clínica inicial

Etapa	Frecuencia	Porcentaje (%)
I	4	9.8
II	6	14.6
III	19	46.3
IV	12	29.3
Total	41	100

(19 pacientes) con enfermedad regional (etapa clínica III) y 29.3% (12 pacientes) con enfermedad metastásica. Los pacientes recibieron, la mayoría de ellos, tratamiento multimodal, cirugía 36 pacientes (87.8%), radioterapia 8 (19.5%), inmunoterapia adyuvante y/o paliativa 8 pacientes (19.5%), y QT en 40 pacientes (97.5%).

En la tabla 2 se describe el tratamiento sistémico administrado inicial o después de la recaída. La respuesta al tratamiento de primera línea reportado fue: respuesta completa 3 (7.3%), respuesta parcial 3 (7.3%), enfermedad estable 10 (24.4%) y enfermedad progresiva 25 (61.0%), por criterios RECIST versión 1.1.

Sólo 12 (29.3%) sujetos recibieron un segundo esquema de QT. La respuesta tumoral a la segunda línea de QT que predominó fue la progresión de la enfermedad en 8 pacientes (66.5%), seguida por enfermedad estable y la respuesta parcial con frecuencias iguales con 2 pacientes (16.7%) en cada una.

Del total de la serie de casos, a la fecha de última evaluación fallecieron 24 (58.5%) y sobrevivieron 17 (41.5%).

a) Resultados relacionados con el tratamiento con ipilimumab

Las semanas libres de progresión bajo el manejo con ipilimumab fue de 19.4 ± 14.9 . La sobrevida en semanas bajo el tratamiento fue de 39.5 ± 31.9 . La SG de la fecha del diagnóstico a la última evaluación fue 111.3 ± 173.1 . Las figuras 1, 2 y 3 muestran las curvas de Kaplan-Meier para cada indicador.

Tabla 2 Primera quimioterapia administrada

	Frecuencia	Porcentaje
Dacarbazina	33	80.5
Temozolomida	2	4.9
Carboplatino/ Paclitaxel	1	2.4
Interferón α -2b	3	7.3
Otra	1	2.4
Vemurafenib	1	2.4
Total	41	100

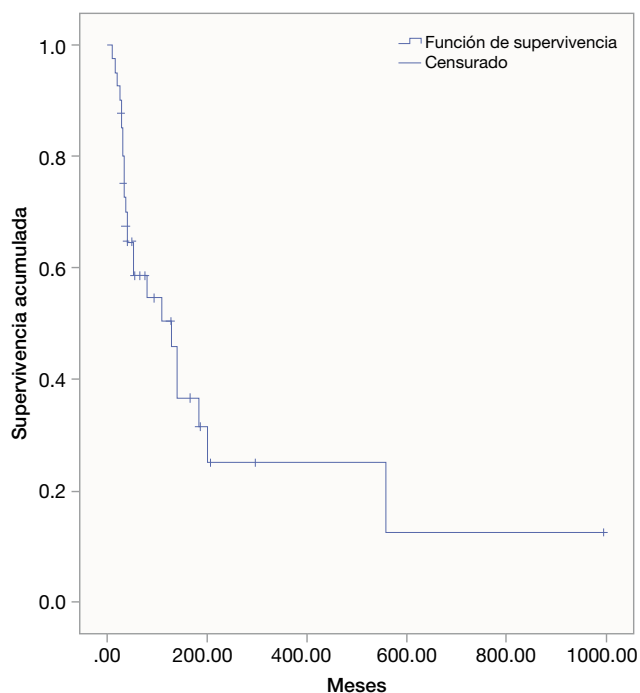


Figura 1 Supervivencia general desde la fecha de diagnóstico (meses).

En los análisis de regresión de Cox, sólo en el que la variable dependiente fue las semanas libres de padecimiento bajo el manejo con ipilimumab se encontraron predictores estadísticamente significativos. Entraron en la ecuación el sexo, la edad, el sitio primario, la etapa y los meses entre el nacimiento y el diagnóstico. La etapa del melanoma al momento del diagnóstico fue el único predictor significativo con una Beta de 0.677 y una significancia de 0.03.

Los eventos adversos inmunológicos asociados al ipilimumab fueron toxicidad hepática (4.8%), prurito 5 (12.2%), fatiga 8 (19.5%), reacción cutánea 2 (4.8%), endocrinos 3 (7.3%), orquitis 1 (2.4%), diarrea 2 (4.8%), colitis 1 (2.4%) y otras 3 (7.2%).

Discusión

En esta serie de casos con melanoma metastásico tratado en diversos centros especializados en México, utilizando ipilimumab en forma compasiva, se encontró que los pacientes fueron tratados mayoritariamente con cirugía en primera instancia; era una población con una edad promedio de diagnóstico superior a los 54 años de edad, con estadios predominantemente en fases III o IV. Todos recibieron al menos 2 tratamientos (uno de ellos fue algún esquema de QT o inmunoterapia). Los resultados obtenidos son congruentes con lo reportado en la literatura médica. La administración del antígeno monoclonal ipilimumab en casos con melanoma metastásico resistente a otras maniobras incrementa la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG de manera discreta.

Es importante resaltar que el ipilimumab fue autorizado dentro del rubro de “medicamentos huérfanos”, que son

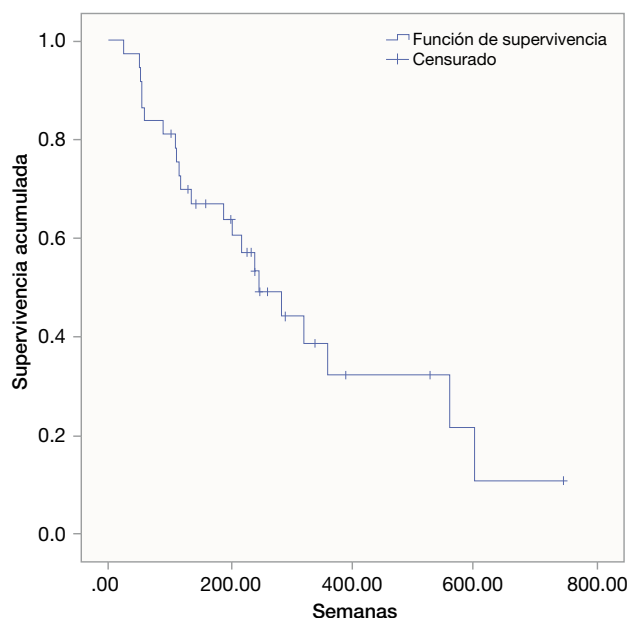


Figura 2 Semanas de vida libres de padecimientos con ipilimumab.

beneficiados de estímulos económicos para su desarrollo, debido a que los pacientes que pueden beneficiarse de ellos son pocos. El melanoma es considerado como una “enfermedad rara”, con fuertes elementos genéticos, que lo califican como una neoplasia rara¹⁰.

En neoplasias con claros elementos inmunogenéticos, se han desarrollado productos biotecnológicos que han beneficiado a pacientes afectados por diferentes tipos de cáncer. El caso del melanoma, particularmente en fases avanzadas, continúa siendo un desafío para las disciplinas de la salud, en la búsqueda de herramientas eficaces y seguras que incrementen la sobrevida a la enfermedad y su calidad.

Dentro de este contexto, el caso del melanoma metastásico es una de las condiciones con limitadas opciones de manejo. La evidencia indica que para que los leucocitos T, tanto los CD4 (facilitadores) como los CD8 (citotóxicos), deben activarse para responder contra un estímulo agresor (infeccioso o tumoral); sin embargo, se requiere un segundo elemento que genere una reacción completa, la activación en células T por un receptor denominado CD28. El desarrollo de un antígeno monoclonal, antagonista del CTLA-4, el ipilimumab, reveló en estudios preclínicos que podría activar la respuesta inmune total. Los estudios clínicos se iniciaron y los resultados alentadores, en comparación con los aceptados. Al final se autorizó el antígeno para la condición¹¹.

Este reporte evaluó la evolución del uso compasivo del ipilimumab en pacientes con melanoma metastásico resistente a tratamiento. El estudio que es metodológicamente análogo es el publicado por Ku et al.⁹, pues se realizó en el contexto del uso compasivo del ipilimumab. Pero no debe ser ignorado que su estudio tenía como objetivo adicional el conteo de leucocitos después de la administración de 2 ciclos de tratamiento con el biofármaco. Las cifras de SLP y SG bajo el tratamiento con ipilimumab son similares. No realizaron análisis de predicción con respecto a variables

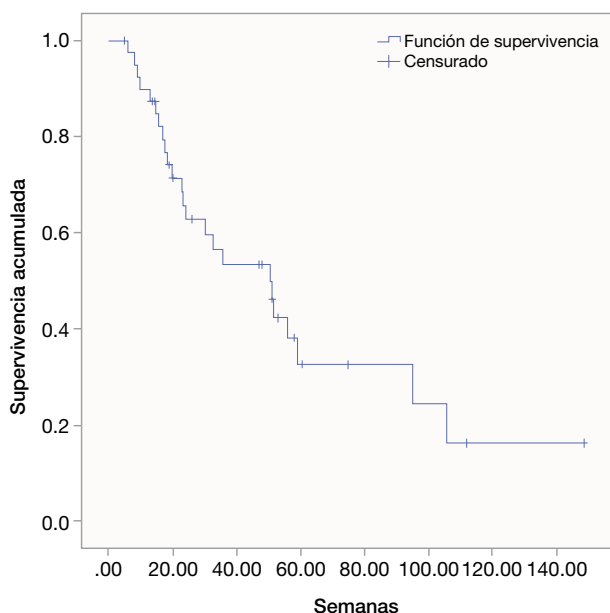


Figura 3 Supervivencia general bajo tratamiento con ipilimumab.

previas. Es relevante la relación con la SG de la fecha de diagnóstico a la fecha de terminación del estudio. Ello limita la posibilidad de inferir la similitud de las muestras¹².

Este reporte relaciona la respuesta al tratamiento comparativo con ipilimumab con variables demográficas y clínicas del inicio y manejo del padecimiento. Describe la evolución bajo el manejo compasivo.

Agrega evidencia con respecto al uso del ipilimumab en un contexto naturalístico e interinstitucional que puede resaltar la necesidad de tomar en cuenta otras variables previas que afectan el curso de la enfermedad.

Es relevante sugerir, que en estudios clínicos abiertos, los antecedentes de la población son determinantes para establecer factores que pueden modificar los resultados. El uso de modelos estadísticos como la regresión de Cox, aportan indicadores para futuras investigaciones.

Conflicto de intereses

Bristol-Myers Squibb de México, S. de R.L. de C.V. proporcionó el ipilimumab para el manejo compasivo de este trabajo.

Financiamiento

El Dr. Francisco Páez Agraz (f.paez@focus-salud.mx), instituto para el fortalecimiento de capacidades en salud: Focus Salud México S.C., recibió honorarios para el análisis de resultados, elaboración y redacción del manuscrito.

Referencias

1. Brady MS, Kaushal A, Ko C, et al. Chapter 20: Melanoma and other skin cancers. In: Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, et al (editors). *Cancer management: a multidisciplinary approach: medical, surgical & radiation oncology*. 12th ed. Norwalk, CT: CMP Medica; 2009. p. 1-24.
2. Schmerling RA, Loria D, Cinat G, et al. Cutaneous melanoma in Latin America: the need for more data. *Rev Panam Salud Publica* 2011;30(5):431-438.
3. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, et al. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomized clinical trials. *Lancet Oncol* 2003;4:748-759.
4. Schwartzentruber DJ, Lawson D, Richards J, et al. A phase III multi-institutional randomized study of immunization with the gp100:209-217(210M) peptide followed by high-dose IL-2 compared with high-dose IL-2 alone in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl):463s.
5. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest* 2007;117:1137.
6. Tarhini A, Lo E, Minor DR. Releasing the Brake on the Immune System: ipilimumab in Melanoma and Other Tumors. *Cancer Biother Radiopharmaceuticals* 2010;25(6):601-613.
7. Patel SP, Woodman SE. Profile of ipilimumab and its role in the treatment of metastatic melanoma. *Drug Design, Development and Therapy* 2011;5:489-495.
8. Weber J. Ipilimumab: controversies in its development, utility and autoimmune adverse events. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58:823-830.
9. Ku GY, Yuan J, Page DB, et al. Single-Institution Experience With ipilimumab in Advanced Melanoma Patients in the Compassionate Use Setting, Lymphocyte Count after 2 Doses Correlates with Survival. *Cancer* 2010;116:1767-75.
10. Aronson JK. Rare diseases and orphan drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(3):243-245.
11. Lipson EJ, Drake CG. ipilimumab: An Anti-CTLA-4 Antibody for Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res* 2011;17(22):6958-6962.
12. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, Yang JC, et al. Prognostic Factors Related to Clinical Response in Patients with Metastatic Melanoma Treated by CTL-Associated Antigen-4 Blockade. *Clin Cancer Res* 2007;13:6681-6688.



ARTÍCULO ORIGINAL

Adhesión en mujeres con cáncer de mama del Perú

José Méndez-Venegas^{a,*}, Richard Mejía-Velarde^b, Jesús Francisco Laborín-Álvarez^c y Julio Alfonso Piña-López^d

^a Servicio de Psicooncología, Instituto Nacional de Pediatría, México D.F., México

^b Facultad de Psicología, Universidad Nacional "Federico Villarreal", Lima, Perú

^c Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C., Hermosillo, Son., México

^d Investigación Independiente, Hermosillo, Son., México

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Variables psicológicas;
Conductas de
adhesión; Perú.

Resumen

Introducción: Una óptima adhesión al tratamiento con quimioterapia es necesaria para evitar la progresión clínica de la enfermedad, en mujeres con cáncer de mama (CM).

Objetivo: Identificar predictores de 2 conductas de adhesión en mujeres con CM expuestas a quimioterapia: "asistir a consultas programadas con el especialista" y "cuidar las zonas del cuerpo a la exposición del calor".

Métodos: Estudio transversal que contó con la participación de 70 mujeres con diagnóstico de CM del Perú, quienes respondieron a un par de instrumentos de medida: 1) Motivos y competencias que subyacen a la práctica de las conductas de adhesión a los tratamientos, y 2) situaciones vinculadas con estrés. Para el análisis de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS®.

Resultados: Los predictores de la conducta "asistir a consultas programadas con el especialista" fueron las competencias pasadas y los bajos niveles de estrés vinculado con la ambigüedad/frustración ($F[2.66]=31.080$; $p<0.001$), explicando ambos factores 46.9% de la varianza. Por su parte, aun cuando la conducta "cuidar las zonas del cuerpo a la exposición del calor" fue predicha por un factor y un índice, el análisis evidenció que se violó el supuesto de no-colinealidad.

Conclusiones: La asistencia a las consultas programadas con el especialista y su importancia para los tratamientos es fundamental para evitar la progresión clínica de la enfermedad en mujeres con CM. Se discuten las implicaciones de este hallazgo para los fines de mejorar la adhesión a los tratamientos en el seno de las instituciones de salud en el Perú.

KEYWORDS

Breast cancer;
Psychological factors;
Adherence behaviors;
Peru.

Adherence among breast cancer women from Peru

Abstract

Introduction: An optimal adherence to chemotherapy treatment among women with breast cancer (BC) is necessary to avoid the clinical progression of the disease.

* Autor para correspondencia: Insurgentes Sur N° 3700-C, Colonia Insurgentes Cuicuilco, C.P. 04530, México D.F., México. Correo electrónico: josemv@unam.mx (José Méndez-Venegas).

Objective: To identify predictors of two adherence behaviors among women with BC under chemotherapy: "Attending scheduled consultation with the specialist" and "Caring areas of the body to heat exposure".

Methods: This cross-sectional study included 70 women with BC from Peru, whom answered at 2 self-administered questionnaires: 1) Motives and competencies related-to- adherence behaviors, and 2) Stress-related situations. For data analysis we used the SPSS® statistical package.

Results: The predictors of the behavior "Attending scheduled consultation with the specialist" were past behavioral competencies as well as low stress-related to both ambiguity/frustration tolerances ($F[2.66]=31.080$; $p<0.001$), explaining both factors 46.9% of the variance. Despite the behavior "Caring areas of the body to heat exposure" was predicted by one factor and one index, the final analysis shows that no-linearity assumption was violated.

Conclusions: Attending scheduled consultation with the specialist and their relevance to future treatments among women with BC it is key to avoid the clinical progression of the diseases. We discuss the implications of these findings for the purpose of improving treatment adherence behaviors within health-care institutions in Peru.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

Hacia finales de la década de los 90's del pasado siglo predominaban en el Perú las enfermedades transmisibles, maternas, perinatales y nutricionales, aún cuando debido al fenómeno de la transición epidemiológica que se está experimentando en el país, a partir de 2006 empezaron a predominar las enfermedades crónicas no-transmisibles (ECNT), llegando a concentrar el 64% del total de defunciones acaecidas ese mismo año; destacan los tumores malignos, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes¹. Por lo que hace a los primeros, y en concreto, el cáncer de mama (CM), tanto su tasa de incidencia como de mortalidad se han incrementado de manera preocupante en los últimos años; mientras que en 2010 la incidencia alcanzó 150.7 casos, la mortalidad registró 78.3 defunciones, ambas por cada 100,000 habitantes².

A esa realidad epidemiológica en el Perú, habría que añadir otro problema, a saber, el de la adhesión a los tratamientos. En efecto, una vez que se ha diagnosticado con oportunidad el CM y que se le ha clasificado correctamente con base en la propuesta del *American Joint Committee on Cancer Classification*³, es imperativo que las mujeres que lo padecen practiquen de manera consistente y eficiente una diversidad de conductas que son necesarias en razón de la enfermedad y los tratamientos: asistir a las consultas programadas con el especialista para la realización de estudios y a los tratamientos^{4,5}; seguir una dieta⁶; así como realizar ejercicios para la rehabilitación y cuidar las zonas del cuerpo a la exposición de calor^{7,8}, principalmente.

Son conductas que tienen por objeto evitar su progresión clínica el mayor tiempo posible. Como tales, su manifestación práctica puede verse afectada por variables psicológicas de proceso y estado, de acuerdo con lo que se consigna en un Modelo Psicológico para la Investigación de las Conductas de Adhesión en personas que viven con enfermedades crónicas (fig. 1)⁹. En la fase 1 se encuentran 3 variables psicológicas de proceso: las *situaciones vinculadas con estrés* en sus modalidades de toma de decisiones, tolerancia a la ambigüedad y tolerancia a la frustración; los *motivos* que

subyacen a la práctica de las conductas de adhesión, así como el *desempeño competencial* pasado y presente. En la fase 2 se tienen al diagnóstico específico de CM y a las afectaciones en el cuello, pecho/tórax, brazos y abdomen, principalmente. En la fase 3 se incluyen 2 tipos de conductas, las de adhesión y las asociadas a la enfermedad. Por último, en la fase 4 se integra a los indicadores biológicos convencionales y otros resultados de salud.

Por *situaciones vinculadas con estrés* nos referimos a una variable en la que la conducta de una persona, configurada históricamente, hace menos o más probable la aparición de reacciones de estrés cuando se enfrentan situaciones donde: a) las consecuencias al practicar determinada conducta son impredecibles y opcionales -*impredecibilidad*-; b) las señales de estímulo a las que hay que responder son ambiguas -*ambigüedad*-; y c) las consecuencias de estímulo al responder, o su pérdida, son independientes de lo que se haga -*incertidumbre*-¹⁰. Son situaciones que se caracterizan porque harían posible identificar un perfil funcional o típico de conducta, a partir de la manera en que cada persona ha interactuado en el pasado con situaciones funcionalmente similares de la vida cotidiana, o bien aquellas que se relacionan con otras enfermedades y sus correspondientes tratamientos. Por *motivos* se entiende a una inclinación o propensión a comportarse de cierta forma en circunstancias socialmente valoradas; esto es, cuando una persona *quiere* hacer algo porque lo considera oportuno y pertinente, en virtud de que la práctica de una conducta -por ejemplo, asistir a las sesiones para recibir los tratamientos- se ha visto acompañada de alguna consecuencia de estímulo reforzante, que puede adoptar la forma de un halago, una expresión manifiesta de apoyo, una recompensa económica, etc. Por su parte, las *competencias conductuales* se definen como el conjunto de conocimientos, habilidades y destrezas adquiridas por una persona, que le permiten responder de manera ajustada en situaciones en las que se especifican explícitamente los criterios sobre qué hacer; cuando se dice que una persona es competente, se parte del entendido de que dispone de los recursos necesarios y suficientes para *poder* hacer aquello que se espera¹⁰.

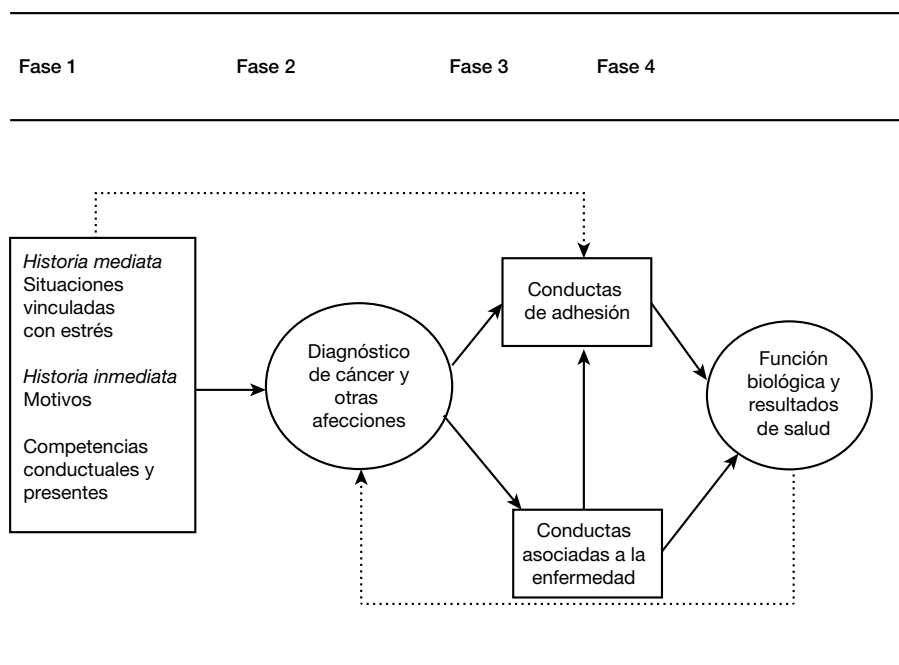


Figura 1 Modelo Psicológico de Adhesión.

Una vez que una persona ha sido diagnosticada con CM y dependiendo de si practica o no consistente y eficientemente las conductas de adhesión, o en su defecto las asociadas a la enfermedad (tradicionalmente enmarcadas en los rubros de ansiedad, depresión, ira, impulsividad, etc.), será menos o más probable que se mantenga estable la funcionalidad biológica como parte de la fase 4, es decir, que se obtengan o no óptimos resultados de salud. Si no se practican las primeras, bien por la influencia de las variables de proceso de la fase 1 o por la manifestación también práctica de las conductas asociadas a la enfermedad, se facilitará la progresión clínica de la enfermedad y con ello la aparición de otras alteraciones propias de la fase 2.

Con base en las variables del mencionado Modelo Psicológico se planteó el presente estudio, que tuvo como objetivo el de identificar los predictores de 2 conductas de adhesión en una muestra de mujeres con CM del Perú.

Métodos

Se condujo un estudio transversal que contempló inicialmente un universo de poco más de 1,000 hombres y mujeres que en el mes de diciembre de 2012 se encontraban recibiendo tratamiento en el Departamento de Mamas y Tejidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en Lima, Perú. La selección de las participantes se realizó con base en un muestreo no probabilístico de tipo accidental, cuyos criterios de inclusión fueron los siguientes: a) tener diagnóstico confirmado de CM mediante estudio histopatológico; b) tener 25 o más años, y c) haberse sometido a sesiones para el tratamiento con quimioterapia. Como criterios de exclusión se consideraron: a) ser paciente nueva, y b) contar con diagnóstico de CM en etapa terminal. De

aquel universo, un total de 70 mujeres cumplieron con los criterios de inclusión, quienes al momento de realizado el estudio tenían una edad promedio de 47 años (desviación estándar, $DE=7.8$) y edades mínima y máxima de 27 y 60 años, respectivamente. Treinta y ocho (54.3%) procedían de la ciudad capital, Lima, en tanto que las 32 (45.7%) restantes de diferentes ciudades de provincia. Asimismo, las participantes tenían viviendo con la enfermedad un promedio de 8.2 meses ($DE=3.6$); las restantes características clínicas, conductuales y psicológicas se resumen en la tabla 1.

Se utilizaron 2 instrumentos: 1) el cuestionario Variables Psicológicas y Conductas de Adhesión (VPAD-15), adaptado y validado en mujeres con CM del Perú¹¹. Consta de 3 factores que explican 43.5% de la varianza, así como un valor del alfa (α) de Cronbach de 0.70: el primero incluye preguntas relacionadas con las competencias conductuales pasadas que se traducían en diferentes conductas de adhesión frente a otras enfermedades y otros tratamientos; el segundo, con los motivos que subyacen a las actuales conductas de adhesión y las competencias relacionadas con la salud; en tanto que el tercero con las competencias relacionadas a la enfermedad/tratamiento y el ajuste social. Las preguntas se encuentran definidas en un formato tipo *Likert* que va de 1 (nunca) a 4 (siempre) en todas las modalidades de competencias y las conductas de adhesión, así como de 1 (no fue un motivo determinante) a 4 (fue un motivo determinante) en el caso de los motivos. 2) La escala de Situaciones Vinculadas con Estrés (SVE-11), adaptada y validada en la misma población¹², la cual cuenta con una estructura de 2 factores que explican el 59.9% de la varianza y una confiabilidad de 0.89 según el α de Cronbach: el primero tiene que ver con situaciones típicas que implican

Tabla 1 Características sociodemográficas, clínicas, psicológicas y conductuales de las participantes (N=70)

Variables	X	DT	Mínimos y máximos	N	%
Edad	47.0	7.8	27 - 60		
Procedencia					
• Lima				38	54.3
• Provincia				32	43.7
Nivel socioeconómico					
• Medio - bajo				70	100
Tiempo viviendo con CM	8.2	3.6	2-20		
Tiempo de exposición a QT	4.2	2.4	1-17		
No. de sesiones de QT	7.8	5.2	2-30		
Asistir a consulta	3.8	0.4	2-4		
Cuidar zona del cuerpo	3.2	0.8	1-4		
F1:VPAD-15 (Motivos y CRS)	13.3	2.0	6-18		
F2: VPAD-15 (Competencias pasadas)	14.5	3.7	5-20		
F3: VPAD-15 (CRE/t y sociales)	15.3	2.8	9-20		
F1: SVE-11 (Ambigüedad/frustración)	43.9	17.2	8-76		
F2: SVE-11 (Toma de decisiones)	14.9	7.4	3-29		

M: cáncer de mama; QT: quimioterapia; CRS: competencias relacionadas con la salud; CRE/t: competencias relacionadas con la enfermedad y los tratamientos; VPAD: cuestionario Variables Psicológicas y Conductas de Adhesión; SVE: escala de Situaciones Vinculadas con Estrés.

tolerancia a la ambigüedad/frustración, vinculadas ambas con la enfermedad y los tratamientos; la segunda con la toma de decisiones respecto de los tratamientos. Las 11 preguntas se encuentran definidas en una escala de 10 puntos, que van del 1 (no es una situación amenazante) a 10 (es una situación bastante amenazante).

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS® para Windows, versión 19.0. Inicialmente se extrajeron las frecuencias, los valores de la media y sus correspondientes DE, así como el rango de respuestas de las diferentes variables del modelo (tolerancia a la ambigüedad/frustración, toma de decisiones, motivos y competencias). El análisis de regresión múltiple por pasos se utilizó para identificar cuáles de esas variables predecirían la práctica de 2 conductas de adhesión, a saber, “asistir a las consultas programadas con el especialista” y “cuidar las zonas del cuerpo a la exposición de calor” (en dichos análisis y considerando que en el factor 2 del VPAD-15 se incluyen preguntas sobre los motivos que subyacen específicamente a la conducta *asistir a sesiones de tratamiento y/o consumir los medicamentos* y las competencias para el cuidado de la salud; para el análisis de la segunda conducta se eliminaron las 4 preguntas sobre motivos, formándose un índice que consta de 2 preguntas sobre tales competencias). Para evaluar la bondad de ajuste de los datos al modelo se utilizaron los siguientes indicadores: la estimación de los coeficientes de regresión; la muestra de los coeficientes de regresión y la prueba de significancia para cada una de las Betas; el coeficiente de determinación R^2 corregido, que constituye un estimado de qué tan bien los datos se ajustan al modelo en una población estudiada (con la varianza total

explicada y su correspondiente análisis de varianza); el diagnóstico de colinealidad; finalmente, la prueba de Durbin-Watson para el análisis de los residuales¹³.

Resultados

Tal y como se puede observar en la tabla 1, las participantes reportaron “asistir a las consultas programadas con el especialista” en un promedio de 3.8 veces (con valores de 1 a 4), mientras que la conducta “cuidar las zonas del cuerpo a la exposición de calor” en un promedio de 3.2 veces (mismos valores); en ambos casos se podría afirmar que se trataba de participantes con óptimos niveles de adhesión. En lo referente a las puntuaciones promedio para cada uno de los factores del VPAD-15, en los 3 fueron altas, si se consideran los valores mínimos y máximos. En un sentido opuesto, las puntuaciones promedio para los 2 factores del SVE-11 fueron intermedias, considerando también los valores mínimos y máximos. En lo que toca a los análisis de regresión múltiple por pasos, la conducta “asistir a las consultas programadas con el especialista” arrojó como sus predictores a 2 factores (tabla 2): el uno del VPAD-15 (competencias conductuales pasadas) y el otro del SVE-11 (estrés vinculado con tolerancia a la ambigüedad/frustración). La prueba del ANOVA fue significativa ($F[2.66]=31.080$; $p<0.001$), con el coeficiente de determinación R^2 corregido = 0.469, lo que significa que esos 2 factores explican el 46.9% de la varianza total. Asimismo, los valores del índice de tolerancia y del factor de inflación de la varianza fueron los óptimos, es decir, cercanos a 1.000 en el primero y ligeramente superiores a dicho valor en el segundo.

Tabla 2 Análisis de regresión de las conductas de adhesión y sus predictores

Conductas y predicciones	B	EE	Beta	t	ρ	Estadísticas de colinealidad	
						IT	FIV
Conducta: “Asistir a consultas...”							
Constante	1.655	0.289		5.732	0.001		
Competencias pasadas	0.149	0.019	0.691	7.768	0.001	0.986	1.014
Tolerancia a la ambigüedad/frustración	0.005	0.002	-0.201	-2.555	0.001	0.986	1.014
Conducta: “Cuidar zonas del cuerpo...”							
Constante	0.698	0.783		0.891	0.376		
Competencias pasadas	0.341	0.112	0.863	3.041	0.005	0.162	6.175
Competencias para la salud	-0.348	0.151	-0.652	2.299	0.05	0.162	6.175

FIV: Factor de inflación de la varianza; IT: índice de tolerancia

Por otro lado, en la tabla 3 se resumen los estadísticos de colinealidad, con base en 2 indicadores: los autovalores y el índice de condición. Para el primero el valor fue 0.011 y para el segundo de 16.248, que son los apropiados, pues en el caso de éste se espera que se ubique por debajo de 25.000. Mientras tanto, la prueba de Durbin-Watson para este análisis fue de 1.671, indicando que los residuos son independientes (tabla 3), cuya media fue de cero (valores mínimos = -0.979; valores máximos = 0.697; $DT=0.324$).

Respecto de la conducta “cuidar las zonas del cuerpo a la exposición de calor”, aún cuando en la tabla 2 se observa que en el modelo 2, tanto el factor 1 (competencias conductuales pasadas) como el índice (competencias para la salud) predijeron la conducta y que la prueba del ANOVA fue significativa ($F[2.66]=5.350$; $p<0.007$), es importante hacer notar que el valor del índice de condición fue mayor que 25.000, lo que sugeriría que se incumple con el supuesto de no-colinealidad; esto es así al margen de que la prueba de Durbin-Watson fue también la adecuada (2.316, indicando que los

residuos son independientes y cuya media fue de cero), destacando que los estadísticos de tolerancia no fueron los apropiados: mientras que el índice de tolerancia fue de 0.162, el factor de inflación de la varianza fue de 6.176 (tabla 4).

Discusión

En este estudio se trabajó con una muestra de mujeres con CM del Perú expuestas a quimioterapia. Siendo una enfermedad con profundas implicaciones tanto para quien la padece como para otras personas significativas de su entorno inmediato, desde una perspectiva psicológica resulta de capital importancia dar cuenta de cómo es que determinados procesos -por ejemplo, personalidad, motivación y desempeño competencial- y estados -por ejemplo, afecto positivo o negativo, condiciones biológicas, etc.- operan desde el momento mismo de su diagnóstico y a lo largo de la intervención.

Tabla 3 Diagnóstico de colinealidad

Conducta: “Asistir a consultas...”						
Modelo	Dimensión	Autovalores	Índice de condición	Proporción de la varianza		
				C	VPAD	SVE
2	1	2.889	1.000	0.00	0.00	0.01
	2	0.100	5.377	0.02	0.05	0.97
	3	0.011	16.248	0.98	0.94	0.11
Conducta: “Cuidar zonas del cuerpo...”						
Modelo	Dimensión	Autovalores	Índice de condición	Proporción de la varianza		
				C	VPAD	Índice
3	1	2.964	1.000	0.01	0.00	0.00
	2	0.034	9.346	0.22	0.00	0.15
	3	0.003	34.153	0.78	1.00	0.85

C: constante; VPAD: Cuestionario Variables Psicológicas y Conductas de Adhesión; SVE: escala de Situaciones Vinculadas con Estrés.

Tabla 4 Estadísticos de los residuos

	N	X	DE	Mínimo	Máximo	Durbin-Watson
Conducta: “Asistir a consultas...”						
Valor pronosticado	69	3.87	0.314	2.69	4.40	1.671
Residual	69	0.000	0.324	-0.979	0.697	
Valor pronosticado típico	69	0.000	1.000	-3.753	1.695	
Residuo típico	69	0.000	0.985	-2.980	2.121	
Conducta: “Cuidar zonas del cuerpo...”						
Valor pronosticado	69	3.23	0.308	2.05	3.40	2.316
Residual	69	0.000	0.765	-2.369	1.298	
Valor pronosticado típico	69	0.000	1.000	-3.843	0.537	
Residuo típico	69	0.000	0.985	-3.050	1.671	

Tal y como se ha documentado ampliamente, esos procesos o estados eventualmente influirán en la manera que se haga frente tanto al diagnóstico como a la intervención propiamente dicha, facilitando o impidiendo que se practiquen las conductas de adhesión que son necesarias en razón de la enfermedad¹⁴.

Según se describió en el apartado previo, para 2 conductas de adhesión, “asistir a las consultas programadas con el especialista” y “cuidar las zonas del cuerpo a la exposición de calor”, en la primera se encontró una interacción muy interesante entre 2 factores psicológicos del Modelo Teórico que sirvió de soporte a este estudio. Es decir, se trata de un grupo de mujeres que antes del diagnóstico de la enfermedad se podría afirmar que eran competentes -disponían de información y sabían qué hacer- frente a otras enfermedades y otros tratamientos (factor 2 del VPAD-15); a la par, y esto es preciso subrayarlo, evidenciaron moderados niveles de estrés en su modalidad de ambigüedad/frustración (factor 1 del SVE-11).

Esto último pudiera deberse al hecho de que, en virtud de que las mujeres de esta muestra tenían viviendo con la enfermedad un tiempo promedio de 8.1 meses y que el transcurrido desde el inicio del tratamiento con quimioterapia era también reciente, podría afirmarse que ante el conocimiento que se tenía de la importancia del tratamiento para evitar la progresión clínica de la enfermedad, existía una menor probabilidad de que se manifestaran las reacciones de estrés propias de la *ambigüedad* -por ejemplo, saber sobre la efectividad potencial del tratamiento y de los potenciales efectos secundarios producidos por este- y de la *frustración* -saber que la enfermedad y el tratamiento exigen practicar diversas conductas de ajuste, así obtener consecuencias positivas por parte del médico y otras personas significativas del entorno social inmediato al practicarlas, fundamentalmente-.

Como apuntan Bayés y Ribes¹⁵, en la medida en que se es tolerante a la ambigüedad/frustración, es en la misma medida en que existe una mayor probabilidad de que se regule tanto la operación de los motivos como de las competencias

conductuales; por tanto, que se practiquen las conductas de adhesión de manera consistente y eficiente, tal y como quedó evidenciado con la conducta “asistir a las consultas programadas con el especialista”. Por lo que hace a la conducta “cuidar las zonas del cuerpo a la exposición de calor”, según se refirió en el apartado previo, al violarse los supuestos de no-colinealidad es poco lo que se puede agregar, salvo que en algún modo se perfila una línea de trabajo que debe explorarse en el futuro, considerando el peso que se puso de manifiesto por parte del factor 1 del VPAD-15 (competencias pasadas).

Ahora bien, lo que resulta intrigante de los hallazgos reportados, es que tratándose de una muestra que en términos generales practicó la primera conducta con una elevada frecuencia (o sea, siempre o la mayoría de las veces) y que, traducida a porcentajes ascendió a 95.7%, llama nuestra atención el que el factor 1 del SVE-11 (tolerancia a la ambigüedad/frustración) haya figurado como su predictor. Esto, porque contrasta con lo que hemos encontrado en personas con Virus de Inmunodeficiencia Humana/Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH/SIDA) con altos niveles de adhesión o que han sido 100% adherentes al tratamiento con anti-retrovirales en estudios de corte transversal¹⁶ y longitudinal¹⁷, para quienes los predictores han sido invariablemente las variables *motivos* y *competencias conductuales*. Una posible explicación es que, a diferencia de la muestra de este estudio, que se encontraba conformada por mujeres, que tenían viviendo poco tiempo con la enfermedad y que se habían sometido a cirugía y quimioterapia en un corto periodo, en las muestras de personas con VIH se consideraron tanto a hombres como mujeres, que tenían viviendo en promedio entre 45 y 60 meses con la seropositividad y que, adicionalmente, estaban únicamente expuestas a tratamiento con medicamentos anti-retrovirales. Por tanto, pareciera que tanto el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad como el del inicio de los tratamientos influyeron diferencialmente, al menos sobre la primera de las conductas de adhesión aquí analizadas.

Dicho de otra manera, las implicaciones que se desprenden al practicar una conducta como la de “asistir a las

consultas programadas con el especialista” no son las mismas que las que eventualmente se desprenderían de “cuidar las zonas del cuerpo a la exposición de calor” u otras más (como recibir los tratamientos, seguir una dieta o realizar ejercicio físico dosificado). En efecto, en la primera, por ejemplo, un diagnóstico temprano y oportuno del CM, junto con la elección del tratamiento apropiado, podrán impactar en menor o mayor medida si tanto el especialista en Oncología como el resto de integrantes del equipo de salud se dan a la tarea de comunicar el diagnóstico oportunamente, evitando o minimizando el impacto emocional y la crisis que se asocian con el CM y la muerte^{18,19}; si esto se consigue, lo que se estaría propiciando no sería otra cosa que atenuar o eliminar la ambigüedad (ambigüedad) y la incertidumbre (frustración) que se asocian con los tratamientos y sus beneficios potenciales en el corto y/o mediano plazos. Por consiguiente, resulta entendible por qué en el caso de la primera conducta hayan sido justamente un buen desempeño competencial en el pasado y los moderados niveles de estrés vinculados con la ambigüedad/frustración las variables que la predijeron.

No obstante, los hallazgos aquí obtenidos y partiendo de que es éste el primer estudio en el que se emplea el Modelo Psicológico de Adhesión en mujeres con CM, hay que reconocer sendas limitaciones. Por un lado, que al tratarse de un grupo de mujeres que fue seleccionado con base en muestreo no probabilístico de tipo accidental, se ve afectado el grado en el que los resultados puedan ser generalizados a otras poblaciones. Por el otro, que debido a cuestiones administrativas y operativas, fue imposible llevar al cabo una segunda medición en el tiempo de las conductas de adhesión y sus determinantes, para los fines de evaluar si la primera de las conductas cambiaba en su frecuencia y porcentaje en función de la variabilidad de las variables psicológicas y las relacionadas con los tiempos de la enfermedad, del transcurrido desde la cirugía y de exposición a quimioterapia. Por tal motivo, será necesario emprender nuevos estudios en los que se incluya una muestra que sea demográficamente representativa del CM en las diferentes regiones del país, de manera tal que nos encontremos en una inmejorable posición para diseñar, instrumentar y evaluar programas de intervención interdisciplinaria desde el momento mismo en que la enfermedad es diagnosticada, hasta que se inicia con los tratamientos, promoviendo el ajuste psicológico a la enfermedad y los tratamientos prescritos²⁰⁻²².

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

Referencias

- Valdez W, Miranda J, Ramos W. Situación de la transición epidemiológica a nivel nacional y regional. Perú, 1990-2006. *Rev Peru Epidemiol* 2011;15:1-5.
- Consultado el 24 de enero de 2013. <http://www.inen.sld.pe>
- American Joint Committee on Cancer Classification. Breast cancer screening and diagnosis guidelines. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Chicago, IL: Author; 2009.
- Blanchard CM, Courneya KS, Stein K, American Cancer Society's SCS-II. Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. *J Clin Oncol* 2008;26:2198-2204.
- Ahmadian M, Abu Samah A. A literature review of factors influencing breast cancer screening in Asian countries. *Life Sci J* 2012;9:585-594.
- O'Neill SC, DeFrank JT, Vegella P, et al. Engaging in health behaviors to lower risk for breast cancer recurrence. *Plos One* 2013;8:e53607.
- Loprinzi PD, Cardinal BJ, Si Q, et al. Theory-based predictors of follow-up exercise after a supervised exercise intervention in older breast cancer survivor. *Support Care Cancer* 2012;20:2511-2521.
- Showalter SL, Brown JC, Cheville AL, et al. Lifestyle risk factors associated with arm swelling among women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* (Published online: 03 October 2012).
- Piña JA, Sánchez-Sosa JJ. Modelo psicológico para la investigación de los comportamientos de adhesión en personas con VIH. *Univer Psychol* 2007;6:399-407.
- Ribes E. Psicología y salud. Un análisis conceptual. Barcelona: Martínez Roca; 1990.
- Mejía R, Piña JA, Méndez J, et al. Versión peruana de un cuestionario que mide variables psicológicas relacionadas con la adhesión en mujeres con cáncer de mama. *Psicooncología* 2013;10:143-155.
- Mejía R, Laborín JF, Piña JA, et al. Adaptación y validación de la escala que mide situaciones vinculadas con estrés (SVE-12) en mujeres con cáncer de mama del Perú (en revisión).
- Gardner RC. Estadística para psicología usando SPSS para Windows. México: Pearson Educación; 2003.
- Meza-Rodríguez MP. Guía clínica de intervención psicológica de la mujer con cáncer de mama y ginecológico. *Perinatol Reprod Hum* 2007;21:72-80.
- Bayés R, Ribes E. Un modelo psicológico de prevención de enfermedad: su aplicación al caso del SIDA. En: Piña JA. *Psicología y salud: aportes del análisis de la conducta*. Hermosillo, México: Editorial de la Universidad de Sonora; 1992. p. 1-15.
- Piña JA, García CH, Ybarra JL, et al. Psychological and biological variables among HIV 100% adherent patients: A path analysis. En: García CH, Ballester R, Piña JA (editors). *Chronic disease and medication adherence behaviors: Psychological research in Ibero-American countries*. Hauppauge NY: Nova Science Publishers; 2012. p. 203-219.
- Sánchez-Sosa JJ, Fierros LE, Cázares O, et al. Estudio longitudinal de variables psicológicas y conductas de adhesión en personas VIH+: efectos sobre los niveles de carga viral. En: Ybarra JL, Sánchez-Sosa JJ, Piña JA (editores). *Trastornos y enfermedades crónicas: una aproximación psicológica*. México: El Manual Moderno; 2011. p. 137-154.
- Pocino M, Luna G, Canelones P, et al. La relevancia de la intervención psicosocial en pacientes con cáncer de mama. *Psicooncología* 2007;4:59-73.
- Wolin KY, Dart H, Colditz GA. Eight ways to stay healthy after cancer: an evidence-based message. *Cancer Causes Control* (Published online: 12 March 2013).
- Bravo MC. Intervención en crisis ante el diagnóstico de cáncer de mama. *Rev Elect Psicol Iztacala* 2010;13:67-82.
- Stanton AL, Revenson TA, Tennen H. Health psychology: Psychological adjustment to chronic disease. *Annu Rev Psychol* 2007;58:565-592.
- Ibáñez E, Soriano J. Intervención psicológica en enfermos de cáncer: planteamientos del presente, deseos del futuro. *Anal Modif Cond* 2008;34:259-289.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Historia y estado actual sobre los tipos de procedimientos quirúrgicos realizados en cáncer de mama

Luis Cruz-Benítez^{a,*} y Eduardo Morales-Hernández^b

^a Servicio de Oncología Quirúrgica, Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, Ixtapaluca, Méx., México

^b Cirugía Oncológica, Hospital Ángeles Acoxpa, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Mastectomía radical
clásica; Mastectomía
radical modificada;
Cirugía conservadora
de mama; Ganglio
centinela; México.

Resumen

Introducción: El tratamiento quirúrgico de los tumores de mama ha sufrido diversas modificaciones a lo largo del tiempo, pasando de ser un procedimiento agresivo y mutilante como la mastectomía clásica radical, hasta llegar a ser en nuestro presente una cirugía cada vez más conservadora, enfocada a disminuir el impacto psicológico que este padecimiento imprime a las pacientes.

Objetivos: Dar a conocer mediante una revisión sistemática en la literatura médica mundial, el desarrollo que han sufrido las distintas técnicas quirúrgicas para el manejo de los tumores mamarios a lo largo del tiempo.

Métodos: Se llevó a cabo a través de una búsqueda en servidores de internet como Medline, Scielo, PubMed, entre otros; con la finalidad de localizar artículos médicos referentes a este tema.

Conclusiones: El tratamiento del cáncer de mama operable ha dejado de ser una cirugía radical, cruenta, mutilante, la cual existía como única opción de tratamiento, hasta convertirse en una cirugía cada vez más conservadora, realizado de una manera cosméticamente aceptable y que es equivalente a realizar una mastectomía en lo que respecta a recurrencia y supervivencia.

KEYWORDS

Breast cancer; Classic
radical mastectomy;
Modified radical
mastectomy; Breast-
conserving surgery;
Sentinel node;
Mexico.

History and current status of the types of surgical procedures performed in breast cancer

Abstract

Introduction: Surgical treatment of breast tumors has undergone several modifications over time, from being an aggressive and mutilating procedure as classical radical mastectomy, to become a surgery in our present increasingly conservative, focused on decreasing the psychological impact that this condition prints to patients.

* Autor para correspondencia: Servicio de Cirugía Oncológica, Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca. Carretera Federal México-Puebla, Km. 34.5, C.P. 56530, Zoquiapan, Ixtapaluca, Méx., México. Teléfono: 5972 9800, ext. 1265. Teléfono Celular: (044) 5541352169. Correos electrónicos: crubeluis@gmail.com, crubeluis@yahoo.com.mx (Luis Cruz-Benítez).

Objective: Introduce through a systematic review in the world medical literature, the development undergone by different surgical techniques for the management of breast tumors over time.

Methods: Was carried out through a search in Internet servers such as Medline, Scielo, PubMed, among others, in order to locate medical articles concerning this topic.

Conclusions: The treatment of operable breast cancer is no longer a radical surgery, bloody, mutilating, which existed as the only treatment option, into an increasingly conservative surgery, performed in a cosmetically acceptable and which is equivalent to performing mastectomy with respect to recurrence and survival.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Antecedentes históricos

El manejo quirúrgico de los tumores malignos de mama ha tenido una evolución espectacular a través del tiempo; iniciando desde tiempos remotos de nuestra historia desde simples incisiones y manejo con cataplasmas y otras sustancias, pasando asimismo por tratamientos radicales y mutilantes, con el consecuente impacto psicológico a la paciente, hasta llegar a la actualidad a ser un procedimiento quirúrgico cada vez más conservador, gracias a la complementación con terapia neoadyuvante y adyuvante de los medicamentos antineoplásicos y a la radioterapia. Por lo tanto, en este contexto surge la inquietud de realizar este artículo de revisión enfocándose al proceso evolutivo que ha tenido a lo largo del tiempo este tipo de manejo para los tumores malignos de mama.

Desde la antigüedad, se recurría a la cirugía cuando el aspecto y palpación de los tumores indicaban que una neoplasia no cedería su crecimiento con el uso de ungüentos y cataplasmas. La única alternativa era extirparla. Por lo tanto, la cirugía se volvió el abordaje terapéutico más común en cánceres de mama avanzados porque para muchos cirujanos esa era la única solución. La realización de quemaduras, cortes y ligaduras fueron los primeros procedimientos quirúrgicos que se emplearon para tratar de erradicar el cáncer de mama¹.

Los datos médicos más antiguos que se conocen sobre la patología mamaria y su tratamiento, provienen del Antiguo Egipto. En específico el Papiro de Edwing Smith, encontrado en Tebas en 1862, que data de unos 1600 años a.C., es un rollo de unos 5 m, que contiene 48 casos dedicados a cirugía y con respecto a mama este habla sobre abscesos, traumatismos y heridas infectadas; siendo el N° 45 tal vez el registro más antiguo de patología mamaria, el cual documenta las instrucciones en torno a tumores sobre las mamas, e informa al explorador de que una mama con una tumoración caliente al tacto, es un caso que no tiene tratamiento. Normalmente éste se limitaba a los 2 únicos métodos disponibles por entonces, quemar la lesión con fuego o extirparla mediante instrumentos cortantes como erinas, cauterios, espéculos, sierras, lancetas, tijeras, cuchillos, pero sin anestesia. Permaneciendo estos métodos vigentes por más de 2000 años²⁻⁴.

Grecia clásica (450-136 a.C.)

Hipócrates 400 años a.C. habla de Karquinos o Karquinoma, y lo relaciona con el cese de la menstruación y dice que no

debe tratarse porque acelera la muerte y que son de buen pronóstico los que curan con medicinas. Definió con claridad que los casos con cáncer mamario profundo era mejor no intervenirlos ya que su tratamiento conducía a la muerte, mientras que la omisión del mismo permitía una vida más prolongada. No dejó ningún documento donde se recomendara el tratamiento quirúrgico².

Periodo greco-romano (150-500 d. C.)

Leónides. Médico del 1^{er} siglo d.C., es considerado como el primero que efectuó una extirpación quirúrgica de la mama y lo hacía mediante una incisión de piel en la zona sana de la misma, luego iba aplicando el cauterio para cohibir la hemorragia, todo ello lo continuaba repitiendo hasta la extirpación completa de la mama. Como cuidados postoperatorios indicaba cataplasmas y dietas que evitaran las bebidas frías y los alimentos de difícil digestión².

Aurelius Cornelius Celsus. 300 años a.C., enciclopedista y no médico, detalla en su tratado la primera descripción médica del cáncer, mencionando la mama como uno de los lugares de localización de una hinchazón irregular con zonas duras y blandas, dilataciones y tortuosidades venosas, con o sin ulceración^{2,5}.

Tras Hipócrates el principal médico fue Galeno (131-201 d.C.), describió el cáncer de mama como una hinchazón con dilatación venosa parecida a la forma de las patas de un cangrejo. No menciona las metástasis o el proceso por el que acaecía la muerte. Creía que se producía un acúmulo de bilis negra (las 4 bilis de Hipócrates), y consideraba aconsejable para prevenirlo la práctica de purgas y sangrías. Además consideraba que la menstruación en mujeres de menos de 50 años debía en estos casos ser favorecida mediante baños calientes, ejercicio, masajes y proporcionaba medicamentos para provocarla. Al extirpar el tumor mediante una incisión circular, el cirujano debía ser consciente del peligro de hemorragia profusa por los grandes vasos, por otra parte aconsejaba permitir cierto grado de sangrado para permitir salir la sangre oscura, así como estrujar los vasos para vaciarlos del resto de sangre².

Edad Media

Durante este periodo permaneció vigente la medicina hipocrática apoyada por las ideas de Galeno hasta la llegada del Renacimiento. En esta época, la medicina se conservó en los monasterios².

Rhazes (860-932) y Haly Ben Abbas (994), indicaban la escisión quirúrgica del cáncer mamario, sólo si podía ser extirpado en su totalidad y si se podía cauterizar la herida².

Abulcasis (1013-1106), nacido cerca de Córdoba, España, mantenía la teoría de que no debía quemarse el tumor directamente, sino que primero se le debía extraer la sangre y posteriormente hacer una incisión circular sobre el tejido sano, dejando sangrar la herida, sin hacer una ligadura rápida aunque si ejerciendo presión sobre el lecho operatorio y sólo en caso de sangrado de una arteria importante era cuando se debía ligar ésta².

Renacimiento

Esta época se caracterizó por un espíritu crítico, observación libre y deseo por el saber. Las ciencias paramédicas avanzaron y la medicina resultó beneficiada.

Andrés Vesalio (1514-1564), gran especialista en disección y uno de los primeros en romper con la tradición de Galeno, aplicó sus conocimientos a la cirugía efectuando amplias escisiones mamarias, utilizando las ligaduras en vez del cauterio^{1,2}.

Ambrose Pare (1510-1590), afirmaba que los cánceres superficiales debían ser escindidos, pero se oponía a las grandes mutilaciones de mama, empleaba ligaduras en vez de utilizar el cauterio o el aceite hirviendo y usaba placas de plomo con las que comprimía la lesión para disminuir su aporte sanguíneo y así retrasar su crecimiento. Bartolomé Cabrol, consideraba que la mastectomía no era suficiente y que el pectoral subyacente debía ser extirpado. Miguel Servet (1509-1553), recomendaba la extirpación del músculo y de los ganglios axilares, esto condujo al desarrollo de la moderna mastectomía radical^{1,2}.

Johannes Scultetus (1595-1645), cirujano alemán, que escribió su famoso libro *armamentarium chirurgicum*, practicaba la intervención mediante grandes ligaduras con enormes agujas traspasando la mama, así podía hacer tracción antes de utilizar el bisturí, posteriormente hacia hemostasia mediante cauterización^{2,6}.

Siglo XVIII

En esta época, a partir de 1715, se separan los oficios de barbero y cirujano, John Hunter desarrolla la cirugía experimental y la patología quirúrgica². Por un lado, Pieter Camper (1722-1789), describió los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna. Por otro, Paolo Mascagni (1752-1815), describió el drenaje linfático pectoral. Jean Louis Petit (1674-1758), recomendaba la amputación de la mama, con extirpación del pectoral y disección axilar; por primera vez se realiza la mastectomía radical.

Siglo XIX

A lo largo de este siglo se produjeron 2 grandes contribuciones a la cirugía mamaria: siendo la primera la introducción de la Anestesia en 1846 por William Morton y la segunda la introducción de los principios de la Antisepsia por Joseph Lister en 1867². Asimismo, se consideraba al cáncer de mama como una enfermedad locorregional, por tanto se debían realizar grandes cirugías locorregionales. El mayor empuje histórico al desarrollo y expansión del uso de la

mastectomía en el tratamiento del cáncer de mama se lo debemos a Halsted y a Meyer, que en 1890 introdujeron la mastectomía radical como intervención reglada, con unas bases científicas para el tratamiento, con finalidad radical, del cáncer de mama.

Sir James Paget (1814-1899), en Londres, en 1874 publicó su tratado sobre "La Enfermedad de la Areola Mamaria que precede al Cáncer de la Glándula Mamaria". Donde comunica una mortalidad operatoria del 10% en 235 casos².

Alfred-Armand-Louis-Marie Velpau (1795-1867) en Francia, publicó en 1854 su "Tratado sobre Enfermedades de la Mama", en el que refería haber asistido más de 1,000 tumores de mama. Comunica una mortalidad del 5%^{2,8}. Benjamin Bell (1749-1806), era partidario de extirpar la mama incluso aunque el tumor fuera pequeño, pudiendo en esos casos respetar los pectorales y gran parte de la piel, pero siempre con disección axilar mediante incisión aparte, lo cual recuerda la cirugía conservadora de hoy².

Joseph Lister (1827-1912), uno de los más respetados cirujanos de Inglaterra, consiguió implantar la pulverización de ácido carbólico con fines antisépticos y cauterizantes^{2,9}.

William Steward Halsted (1852-1922), consideraba que la pieza debía extirparse rápido y en su totalidad, incluyendo el pectoral, era partidario de extender la intervención a la fosa supraclavicular y en 3 ocasiones persuadido por Harvey Cushing a explorar mediastino. Fue el primero que se apoyó en un fundamento científico y finalmente desarrolló la técnica que sería utilizada durante 100 años, la cual se basaba en: una amplia escisión de piel, extirpación del pectoral mayor, disección axilar y extirpación en bloque de todos los tejidos, con un amplio margen². Así entonces, la mastectomía radical que consistía en retirar la mayor cantidad de tejido posible, fue la cirugía que predominó para tratar al cáncer de mama^{6,7,10}.

Siglo XX

El siglo XX se caracterizó porque durante éste aparecieron la quimioterapia y la radioterapia, las cuales complementaban el abordaje quirúrgico. Así también se innovaron las técnicas quirúrgicas con el advenimiento de la cirugía reconstructiva y preservadora de mama^{2,11,12}. Un avance importante fue el de Baclesse en Francia en 1960, quien propuso que la tumorectomía seguida de radioterapia en estadios tempranos, era tan buena como la técnica clásica de mastectomía radical. Asimismo, De Winter (1959) en Alemania, Porrit (1964) en Inglaterra y Peters (1967) en EUA, comunicaron resultados parecidos^{11,12}.

Haagensen y Cooley en 1963, en la Universidad de Columbia en New York, Owen Wangenstein en la Universidad de Minnesota y otros introducen la mastectomía suprarradical, dividiendo la clavícula y seccionando la primera costilla, extendiendo la disección a la fosa supraclavicular y mediastino superior, así como extirpación de la cadena mamaria interna, pero lógicamente esta técnica no ganó popularidad^{1,2}. Jerome Urban (1914-1991), cirujano de fama mundial, se graduó en la Universidad de Columbia y desarrolló su carrera en el Sloan Kettering Center de Nueva York. Propuso la mastectomía radical ampliada para el cáncer de mama avanzado, técnica que hoy lleva su nombre y que ha dejado de utilizarse dadas las tendencias actuales en lo que a cirugía se refiere^{2,6}.

En el Hospital Middlesex de Londres, Patey y Dison publican un trabajo en el *British Journal of Cancer*, haciendo un sumario del tratamiento del cáncer de mama en ese momento e introducen la nueva técnica de la mastectomía radical modificada^{8,12}.

Paul Erlich en 1898 aisló el primer agente alquilante y con él acuñó la palabra “Quimioterapia”, produjo agentes alquilantes y desarrolló una sustancia conocida como mostaza nitrogenada. Durante el periodo inmediato análogos de las mostazas nitrogenadas como busulfán, ciclofosfamida, clo-rambucil, fenilalanina, fueron introducidos en el uso diario⁸.

En 1895, Vicenz Czerny trasplantó un gran lipoma para reemplazar la mama extirpada por un proceso benigno. Posteriormente en 1896, Tansini en la Universidad de Padua comunica la primera mastectomía radical con cirugía reconstructiva, utilizando un colgajo musculocutáneo del dorsal ancho. En 1963, Cronin y Gerow utilizan silicona^{9,12}.

Charles Marie Gros (1910-1984), matemático, médico, radiólogo y cancerólogo; creó en 1960 en el Hospital Universitario de Estrasburgo el primer Servicio del mundo dedicado al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mamarias. En 1976, creó la Sociedad Internacional de Senología^{9,12}. Jean Marie Spitalier (1922-1990), fue pionero desde 1960 en el tratamiento conservador del cáncer de mama^{10,11}.

Tipos de mastectomía e indicaciones

Dentro de las mastectomías existen distintas variaciones, de mayor o menor agresividad, en el tratamiento del cáncer de mama (tabla 1), siendo las siguientes¹³⁻¹⁵:

Mastectomía radical

Esta se conoce como mastectomía radical de Halsted y de Meyer, es la clásica mastectomía, y consiste en la extirpación de la glándula mamaria, ambos pectorales y vaciamiento axilar completo. Halsted comenzaba la intervención por la mama y terminaba en la axila; Meyer empezaba por el vaciamiento axilar y seguía con los pectorales para acabar con la mama. La incisión empleada era vertical, y los resultados estéticos eran pésimos. Este había sido el tratamiento quirúrgico estándar del cáncer de mama durante muchísimos años, hasta que fue reemplazado por la cirugía conservadora de mama¹³.

Mastectomía radical ampliada

A la mastectomía radical se asocia la extirpación de los ganglios de la mamaria interna, ya sea de forma discontinua o en bloque con la pared ósea torácica, la cual se refuerza con fascia lata o mallas. Prácticamente en desuso en la actualidad^{13,16,17}.

Mastectomía superradical

A la mastectomía radical ampliada se le asocia la disección de los ganglios supraclaviculares, ya sea de forma discontinua o en mono bloque, extirpando parte de la clavícula y, de la primera y segunda costillas. No tiene indicaciones en la actualidad¹³.

Tabla 1 Distintos tipos de mastectomía

Mastectomía	Radical	Radical ampliada	Superradical	Superradical de Prudente	Radical modificada de Patey	Radical modificada de Madden	Simple	Subcutánea
Extirpación de la glándula mamaria con piel	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Pectoral menor	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No
Pectoral mayor	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No
Vaciamiento axilar nivel I	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
Vaciamiento axilar nivel II	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
Vaciamiento axilar nivel III	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No
Ganglios mamaria interna	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No
Ganglios supraclaviculares	No	No	Sí	Sí	No	No	No	No
Desarticulación acromioclavicular	No	No	No	Sí	No	No	No	No

En esta tabla se señalan los distintos tipos de mastectomías y la extirpación que cada una de ellas conlleva

Mastectomía superradical de prudente

A la cirugía superradical, se agrega una desarticulación interescapulotorácica del brazo homolateral. No tiene indicaciones en la actualidad¹³.

Mastectomía radical modificada

- Mastectomía radical modificada de Patey. En esta técnica se extirpa la glándula mamaria con el pectoral menor y la fascia del pectoral mayor, con vaciamiento axilar completo.
- Mastectomía radical modificada de Madden y Auchincloss. En esta técnica se extirpa la glándula mamaria sin pectorales, con vaciamiento axilar completo. La incisión empleada es horizontal, con lo cual se mejora el resultado cosmético¹³.

De todas las mastectomías, la mastectomía radical modificada es la que más indicaciones y más se realiza en la actualidad, ya sea en cualquiera de sus 2 variantes, siendo sus indicaciones fundamentales las siguientes^{13,18,19}:

- Tumores de más de 3 cm.
- Tumores multifocales.
- Algunos sarcomas sin invasión de pectorales.
- Tumores en estadios I y II.
- Tumores en estadio III como parte de un tratamiento multimodal.
- Cáncer de mama durante el embarazo.
- Recidiva tras cirugía conservadora.
- Cáncer de mama en el varón.

Mastectomía simple

Consiste en la extirpación de la glándula mamaria, sin vaciamiento axilar, a través de una incisión generalmente horizontal. Este tipo de mastectomía tiene una indicación o finalidad más paliativa que curativa, es decir, de limpieza en la mayoría de las ocasiones. Está indicada en los siguientes casos^{13,20}:

- Lesiones multicéntricas de carcinoma canalicular *in situ*.
- Cistosarcoma *phyllodes* y sarcomas invasivos, cuando no están fijos a pared torácica subyacente, fascia o músculo (metastatizan por vía hematológica).
- Lesiones de mama poco frecuentes: melanoma, dermatofibrosarcoma *protuberans*, linfoma, actinomicosis, tuberculosis, absceso crónico, etc.
- Debe ser valorada como profilaxis en pacientes de alto riesgo.

Mastectomía subcutánea

En este procedimiento quirúrgico, se extirpa la mayor parte de la glándula mamaria conservando la piel, pezón y areola, sin realizar vaciamiento axilar. Este tipo de mastectomía tiene 2 indicaciones fundamentales:

- Mujeres de alto riesgo de desarrollar cáncer de mama.
- Enfermedad mamaria benigna extensa, que pueda hacer confundir por sus hallazgos en la exploración física o mamográfica¹³.

Complicaciones de la mastectomía

Pueden surgir complicaciones durante o después de realizar una mastectomía, las más comunes son^{21,22}:

• Complicaciones intraoperatorias

- Lesiones vasculares. De las lesiones vasculares que pueden surgir a lo largo de una mastectomía, la lesión de la vena axilar, generalmente por tracción o arrancamiento de alguna de sus ramas, es la más frecuente, debido a que la disección axilar completa obliga a extirpar los ganglios a ese nivel.
- Neumotórax. Se produce por perforación de la pleura parietal, complicación poco frecuente, que se resuelve con la colocación de un tubo de drenaje torácico y sutura.
- Lesiones nerviosas. Durante la disección axilar se pueden producir lesiones nerviosas del nervio torácico largo o serrato, del toracodorsal o dorsal ancho, o incluso del plexo braquial, cuyas manifestaciones clínicas sensitivas y motoras aparecen posteriormente¹³.

• Complicaciones postoperatorias precoces

- Anemia. Se produce sobre todo en aquellos casos de mamas irradiadas previamente y en las que se realiza una mastectomía radical.
- Hematomas. Por hemorragia de un vaso y el fracaso del drenaje que hemos colocado, y que en algunos casos nos obliga a reintervenir a la paciente para vaciar el hematoma y realizar hemostasia si encontramos el origen de la hemorragia. Otras veces con un vendaje compresivo y punciones evacuadoras es suficiente.
- Seromas. Es una de las complicaciones más frecuentes, y se produce como consecuencia de un mal funcionamiento de los drenes, mala hemostasia o gran movilización de la grasa axilar. Estos seromas se pueden solucionar con punción-aspiración y vendaje compresivo, aunque a veces es necesario colocar un nuevo drenaje aspirativo.
- Dehiscencia de la herida. Por lo común se produce cuando al aproximar los colgajos éstos quedan a tensión, pudiendo llegar a necrosarse. Para evitar esta complicación los colgajos no deberán quedar nunca a tensión. Si se produce esta dehiscencia, habrá que esperar una cicatrización por segunda intención.
- Infección de la herida. Es una complicación poco frecuente.
- Flebitis y tromboflebitis de la vena axilar o subclavia. Es infrecuente.¹³

• Complicaciones postoperatorias tardías

- Cicatrices queloides.
- Contracturas y atrofas del pectoral mayor, por lesión del nervio torácico anterior.
- Alteración en la movilidad del hombro. Puede llegar a un "hombro congelado" por falta de movilidad del brazo y hombro, originando retracciones ligamentosas y tendinosas, y finalmente una fijación de la articulación.

4. Parestesias en la axila y parte medial del brazo.
5. Alteraciones en la columna vertebral como escoliosis, cifosis o contracturas cervicales, sobre todo en pacientes con mamas muy grandes.
6. Linfedema. Es la complicación tardía más frecuente de la mastectomía, como consecuencia de una alteración en el vaciado linfático a nivel axilar, producido por vaciamientos axilares completos generalmente asociados a radioterapia¹³.

Cirugía conservadora de mama y técnicas oncoplásticas

A través de las últimas décadas, la cirugía ha proporcionado a la mujer con cáncer de mama una mejora en el control locorregional de la enfermedad, una disminución en la agresividad técnica y una mejor percepción y valoración de su imagen corporal. Estos avances han sido posibles gracias al progreso en el conocimiento científico ya que, sin duda, ha permitido abandonar definitivamente el viejo concepto encaminado hacia un control desesperado de la enfermedad mediante técnicas mutilantes que poco o nada mejoraron la supervivencia y calidad de vida en estas enfermas²³.

La cirugía conservadora persigue 2 finalidades: el control local de la enfermedad y un resultado estético satisfactorio para la mujer. No obstante, estos 2 objetivos entran en conflicto durante su realización, ya que el intento de mejorar el control local del tumor mediante resecciones más amplias conlleva un deterioro del resultado estético y, al contrario, un empeño en la mejora de la cosmética puede inducir la realización de pequeñas resecciones con un mayor riesgo de recaída local. Hay algunos factores de riesgo que incrementan el deterioro estético en la cirugía conservadora y, entre ellos, destacan una extirpación > 20% del volumen mamario, la resección en los cuadrantes inferiores o los efectos de la radioterapia postoperatoria²³⁻²⁵.

La selección de la técnica oncoplástica más apropiada para cada caso dependerá de la localización tumoral y de

las características concretas de cada mama (tamaño y ptosis). Para lo cual se dispone de un grupo de técnicas que abarcan casi la totalidad de las localizaciones anatómicas y pueden ajustarse a los diferentes volúmenes mamarios. Como norma general, se precisa un volumen mínimo para llevar a cabo la escisión tumoral y la remodelación mamaria, con lo cual excluye a la mayoría de las mujeres con una mama de tamaño pequeño²³.

A continuación las técnicas oncoplásticas más utilizadas actualmente (tabla 2) en cirugía de mama son²³:

Mamoplastia vertical de pedículo superior con rama única

Esta consiste en una exéresis de la parte media del polo inferior mamario a partir de un patrón vertical desde el complejo areola pezón (CAP) al surco submamario (fig. 1). Esta técnica estrecha las mamas y disminuye el tejido ptósico mamario mediante una resección inframamaria y central inferior, evitando la cicatriz lateral mediante el uso de una única incisión vertical. Se trata de una técnica apropiada para mamas pequeñas y medianas, así como para tumores localizados en la unión de los cuadrantes inferiores. La viabilidad del CAP se garantiza gracias al pedículo superior que proporciona la vascularización a través del plexo subdérmico y el tejido retroareolar^{23,26}.

Mamoplastia vertical de pedículo superior con doble rama

En esta técnica se realiza una resección del polo inferior mamario mediante un patrón horizontal basado en 2 ramas, vertical y horizontal (fig. 2). Se proporciona una reducción mamaria importante en pacientes con hipertrofia moderada, la cual la hace de elección para mejorar la radioterapia postoperatoria en mujeres con mamas voluminosas que optan por la conservación mamaria. Se utiliza en tumores del polo inferior mamario localizados desde la 4 a las 8 horas²³.

Tabla 2 Indicaciones de las principales técnicas oncoplásticas conservadoras

Técnica	Localización tumoral	Características de la mama	Complicaciones típicas
Mamoplastia vertical de rama única	Unión de cuadrantes inferiores	Tamaño moderado Ptosis leve/moderada	Excepcionales
Mamoplastia vertical de doble rama sensibilidad CAP	Cuadrantes inferiores	Tamaño moderado/grande Ptosis moderada	Necrosis CAP Alteración
Mamoplastia vertical de pedículo inferior	Tumores laterales (7-10 h) Tumores mediales (4-2 h) Tumores unión de cuadrantes superiores (<3-4 cm del CAP)	Tamaño moderado/grande Ptosis moderada/grande Movilización del CAP >5 cm	Necrosis CAP Alteración sensibilidad CAP
Mamoplastia rotación inferior	Unión de cuadrantes internos Cuadrante inferointerno	Tamaño moderado Ptosis leve/moderada	Necrosis colgajo mamario
Mamoplastia horizontal	Tumores polo superior (8-4 h)	Tamaño pequeño/moderado Ptosis leve/moderada	Excepcionales
Mamoplastia lateral	Tumores laterales (8-10 h) > 5 cm del CAP	Tamaño moderado Ptosis leve/moderada	Excepcionales

CAP: complejo areola-pezón.

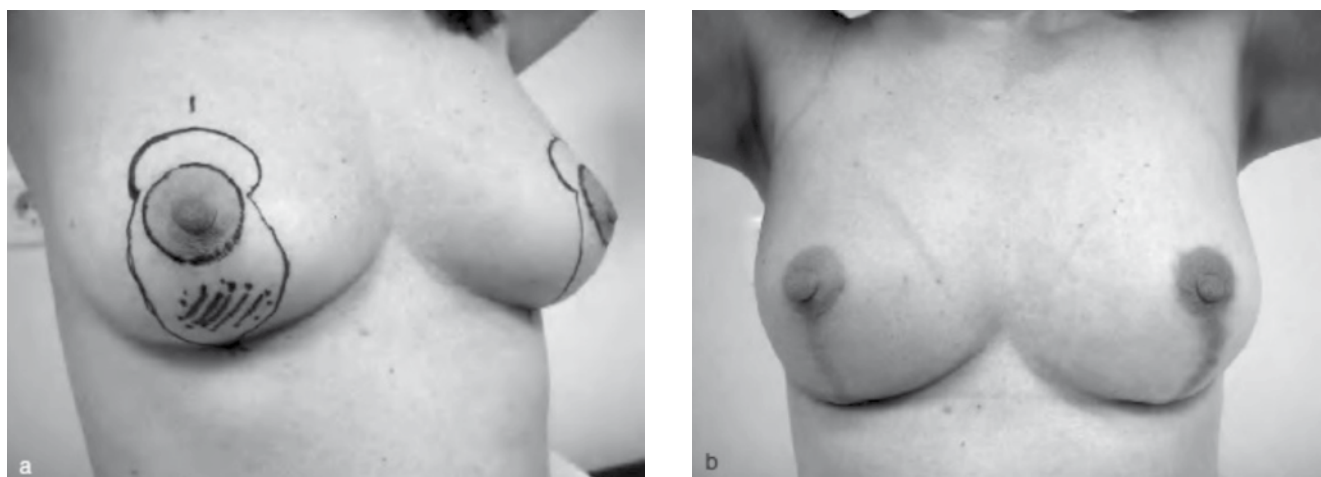


Figura 1 Mamoplastia vertical de rama única. A) Marcaje, B) resultado postoperatorio.

Mamoplastia vertical de pedículo inferior

Aquí se realiza una exéresis del polo inferior mamario en la que se preserva un pedículo vertical inferior que garantiza la irrigación del CAP. Durante la resección mamaria no sólo se abarca al patrón marcado sobre la piel sino que se extiende por debajo de las ramas verticales, al ser necesaria una disección en bisel para que el tejido alojado en ellas no se superponga al tejido del pedículo. Esta técnica es apropiada para mamas muy voluminosas y ptósicas que requieren grandes movilizaciones del CAP hacia su nueva localización. Idóneo para tumores situados en los cuadrantes lateral y medial del polo inferior mamario, en los cuadrantes lateral y medio del polo superior, así como en los situados en la unión de los cuadrantes superiores a pocos centímetros del CAP^{23,27}.

Mamoplastia de rotación inferior

Este procedimiento quirúrgico consiste en la movilización y rotación de un colgajo constituido por la porción inferior y lateral

de la mama que previamente ha sido despegado de la fascia del pectoral mayor. La vascularización de este colgajo se mantiene a partir del plexo superficial por el aporte de ramas toracoepigástricas. De elección para tumores situados en la unión de los cuadrantes internos, aunque también puede aplicarse a neoplasias situadas en el cuadrante ínfero-interno^{23,28}.

Mamoplastia horizontal

Se realiza una exéresis en el polo superior mamario a partir de un patrón en “alas de murciélago”, en el cual podrán englobarse tumores situados entre las 8 y 4 horas. El CAP mantiene su irrigación a partir del plexo superficial y profundo, lo que hace que esta técnica sea muy segura para la prevención de necrosis local. No debe movilizarse el CAP a menos de 15-16 cm de la referencia claviclar^{23,28}.

Mamoplastia lateral

Consiste en una resección lateral de la mama a partir de un patrón que se extiende desde el CAP hasta la axila. Constituye

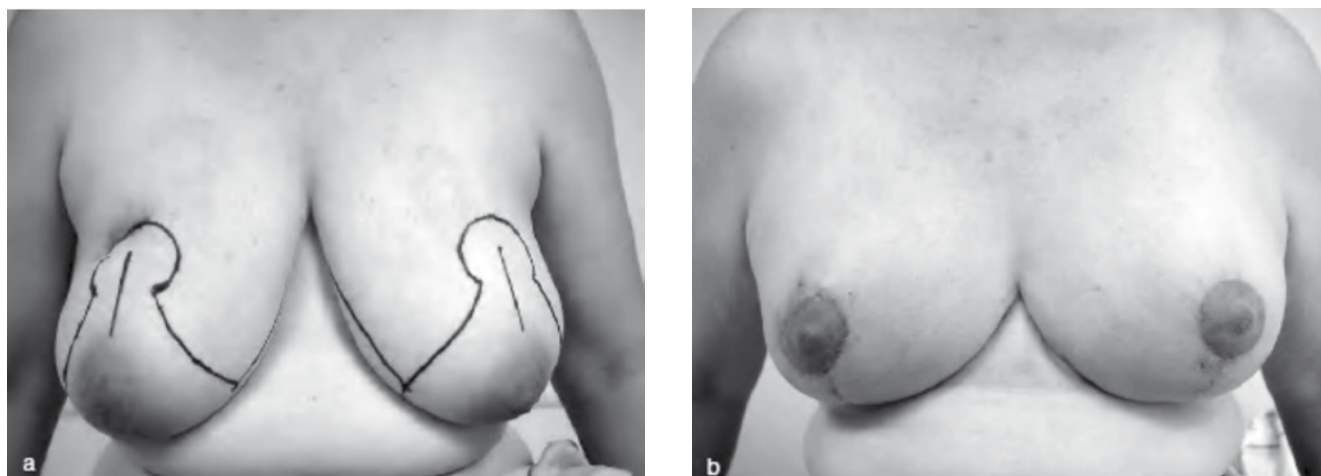


Figura 2 Mamoplastia vertical de doble rama. A) Marcaje, B) resultado postoperatorio.

una buena alternativa en tumores situados en la unión de los cuadrantes externos y que se encuentran alejados del CAP. La irrigación del CAP se mantiene por el plexo superficial y profundo, sin que haya riesgo de compromiso vascular²³.

Ganglio centinela

Definición de ganglio centinela (GC): el o los ganglios del territorio linfático al que drena inicialmente el tumor primario y el cual tiene mayor probabilidad de albergar metástasis. Se considera como GC desde el punto de vista de la gammagrafía a aquel o aquellos que presentan migración desde el tumor mediante un canal linfático o, ante la no evidencia de dicho canal, aquel o aquellos que aparecen en uno o varios territorios de drenaje linfático. Se consideran GC secundarios a aquellos que presentan una captación del trazador con menor intensidad claramente diferenciada. Se considera como GC con el trazador isotópico, en el acto quirúrgico, aquel que presenta una actividad representativa y que está ubicado en el área preseleccionada gammagráficamente. Y se considera secundario aquel que tenga menos del 10% del de máxima actividad. Durante la intervención quirúrgica, se define como GC con el colorante todo ganglio que aparezca teñido de azul o al que fluye un conducto linfático azulado²⁹⁻³¹.

Criterios de indicación

- Carcinomas infiltrantes de hasta 3 cm de diámetro máximo y es aceptable en pacientes T2 con axila negativa (clínica y ecográficamente ± punción aspiración con aguja fina).
- En tumores multifocales es posible realizarla, y en los multicéntricos sería aceptable aunque con evidencia limitada.
- En los casos de carcinoma intraductal extenso (+ 4 cm dm) y de alto grado y/o con comedonecrosis y/o en los que vayan a tratarse con mastectomía.
- Carcinoma de mama. En el varón se puede realizar al igual que en la mujer.
- La realización de una biopsia escisional previa no contraindica el procedimiento, siempre que no aparezcan criterios de exclusión y se realice antes de un mes.
- Es aceptable, con buen nivel de evidencia, previa a tratamiento sistémico primario con fines de rescate para cirugía conservadora.
- No existe evidencia para recomendar la BSGC en mujeres gestantes.
- En los casos de cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa no existe evidencia para recomendarlo^{30,31}.

Criterios de exclusión o contraindicación

- La comprobación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología compatible con metástasis de carcinoma de las adenopatías sospechosas.
- La existencia de cirugía y/o radioterapia axilar previa.
- Carcinoma inflamatorio³⁰.

Técnica del ganglio centinela

La técnica imprescindible incluye el uso de trazador isotópico como marcador del ganglio. Es aceptable utilizar la técnica mixta (trazador isotópico más colorante), sobre todo, en periodo de aprendizaje y en aquellos casos con dificultades de visualización en la linfogammagrafía preoperatorias. Se desaconseja la técnica con el uso exclusivo de colorante. Los trazadores isotópicos recomendables son la albúmina nanocoloide, el coloide de estaño y el sulfuro de renio. La actividad total administrada oscilará entre 0.5 y 3 mCi, inyectados entre las 2 y 24 horas antes de la cirugía. La localización anatómica de la inyección del trazador isotópico será, preferiblemente, intraperitumoral, pero también podría ser periareolar y/o subdérmica (figs. 3 y 4). Sería recomendable, e imprescindible en las lesiones no palpables y en la técnica de *Sentinel Node and Occult Lesion Localization* (SNOLL), tratar de realizar la inyección intraperitumoral del trazador de forma asistida por métodos de imagen (ecografía o estereotaxia). En los casos de lesiones no palpables sin posibilidad de asistencia con métodos de imagen, lesiones ya extirpadas o lesiones cercanas anatómicamente a la región axilar, sería posible y recomendable la inyección periareolar del trazador. Es imprescindible la realización preoperatoria de una linfogammagrafía en el periodo postinyección del trazador isotópico, con la finalidad de confirmar la migración y evidenciar drenajes extra axilares. Se debe realizar lo más cerca posible al momento de la intervención. En caso de no migración y no visualizar el drenaje, se recomienda la reinyección del trazador, el mismo día, con cualquiera de las técnicas citadas a tal efecto^{31,32}.

Aspectos técnicos quirúrgicos

Cuando se utilice el colorante se recomienda el uso de azul de isosulfán, azul patente o azul de metileno. La dosis recomendada es de 2 mL y el momento de su inyección de 10 a 15 minutos antes de comenzar la intervención. La localización anatómica de la inyección del colorante seguirá los patrones descritos para el trazador isotópico. Es recomendable la aplicación de masaje tras la inyección del colorante. La intervención del ganglio centinela puede realizarse mediante anestesia general o bien bajo anestesia local o locorregional con sedación, como gesto quirúrgico independiente o de forma simultánea al tratamiento del tumor. En el uso del colorante, éste se debería inyectar con los pacientes bajo control anestésico y es recomendable la administración de antihistamínicos y corticoides como profilaxis de reacciones alérgicas. Se recomienda concluir la intervención del ganglio centinela con una exploración digital de la axila para descartar la existencia de adenopatías sospechosas palpables susceptibles de ser biopsiadas^{31,32}.

La detección gammagráfica de GC en la cadena mamaria interna debe conllevar su biopsia, siempre que técnicamente sea factible. Ante la no migración del trazador a la axila, y sólo hacia la mamaria interna, se puede realizar la inyección con colorante, recomendando seguir la misma metodología de la inyección del isótopo; también es posible la realización de reinyección de trazador isotópico o el seguimiento clínico y con técnicas de imagen^{31,32}.

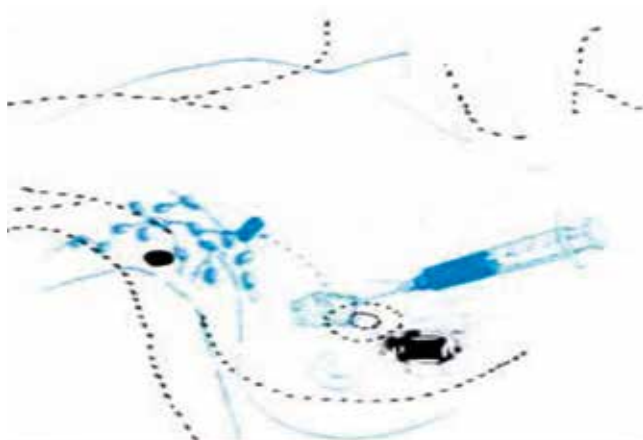


Figura 3 Infiltración peritumoral con isosulfán y visualización transoperatoria del ganglio centinela marcado en azul.

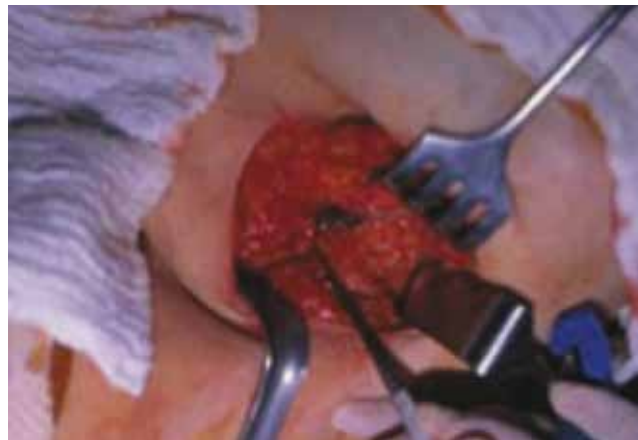


Figura 4 Identificación transoperatoria del ganglio centinela coloreado con azul patente.

Aspectos relacionados con el procesamiento y análisis de la pieza quirúrgica

Es aconsejable el análisis intraoperatorio del o los ganglios identificados como centinelas con la intención de aumentar la eficiencia de la técnica, realizando la linfadenectomía axilar en caso de ganglio axilar afecto y evitando, de esta forma, reintervenciones. Las técnicas más aconsejables para analizar de forma intraoperatoria el o los GC son mediante cortes por congelación, citología por raspado o impronta citológica. La inmunohistoquímica (IHQ) intraoperatoria es una técnica óptima pero no accesible o disponible en todos los Centros. El procesamiento intraoperatorio de la muestra implica realizar secciones a distintos niveles que permitan detectar metástasis de más de 2 mm. En el análisis definitivo postoperatorio de las muestras, se debe completar el estudio del GC mediante secciones, al menos cada 200 micras, realizando inmunohistoquímica si la técnica de hematoxilina & eosina (HE) es negativa para detectar enfermedad^{31,32}.

Se define como ganglio positivo o afectado aquel que presenta células de características histopatológicas o IHQ de malignidad, matizando como:

- Metástasis: tamaño de más de 2 mm.
- Micrometástasis: tamaño de entre 0.2 a 2 mm.
- Células tumorales aisladas: tamaño de 0.2 mm o menos.

Conducta a seguir en caso de GC positivo

La confirmación de metástasis en GC axilares implica la linfadenectomía reglada axilar, con la terapia adyuvante posterior (quimioterapia, radioterapia y/u hormonoterapia) que se indique en función de las características de tumor primario, el tipo de cirugía realizada (conservadora o radical) y el análisis definitivo del material de linfadenectomía. La confirmación de micrometástasis en el/los GS axilar(es) implica igualmente la linfadenectomía, salvo en aquellos casos que se considere que pueden ser incluidos en ensayos clínicos específicos para el estudio de esta circunstancia. La aplicación de terapias adyuvantes (quimioterapia, radioterapia y/u hormonoterapia) vendrá dictada, fundamentalmente, por las características tumorales del tipo de

cirugía realizada (conservadora o radical) y del resultado de la linfadenectomía en el caso de llevarse a cabo. No existe evidencia suficiente para el tratamiento sistémico de las pacientes con micrometástasis (HE o IHQ). Ante la afectación de GC de la mamaria interna y no afectación de GC axilar, se recomienda tratamiento adyuvante de la cadena mamaria interna (radioterapia), sin completar la linfadenectomía axilar^{31,32}.

Ante la afectación del GC de la mamaria interna (en estudio diferido), sin haber drenaje axilar, se recomienda la posibilidad de seguimiento clínico y con técnicas de imagen, sin cirugía axilar. La existencia de células tumorales aisladas no implica la realización de algún procedimiento más^{31,32}.

Conclusiones

Derivado de lo anterior, podemos observar que el tratamiento del cáncer de mama operable ha cambiado en las últimas décadas hacia procedimientos menos agresivos, a través de la cirugía conservadora de mama; la cual se define como la resección completa de tumor con un margen concéntrico de tejido sano, realizado de una manera cosméticamente aceptable y que en pacientes adecuadamente seleccionadas es equivalente a la mastectomía en términos de recurrencia y supervivencia. Realizándose este tipo de procedimiento en pacientes con tumores menores de 3 cm, siempre y cuando la relación mama-tumor sea favorable. Asimismo no se debe olvidar que la evaluación quirúrgica de los ganglios axilares forma parte rutinaria de este tipo de cirugía y esto puede llevarse a cabo a través de una disección radical de axila o mediante la técnica de GC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

Referencias

1. Consultado en febrero de 2014. <http://www.cirugest.com/htm/revisiones/cir09-06/09-06-04.htm>
2. De Moulin D. A short history of Breast Cancer. Boston: Martinus Nijhobb; 1983.
3. Consultado en febrero de 2014. http://www.medicinacolombiana.com/images/documentos/LIBRO-HX_
4. Consultado en febrero de 2014. <http://www.culturaegipcia.es/pagina/culturaegipcia/medicina/medicina.htm>
5. Consultado en febrero de 2014. <http://www.hvil.sld.cu/instrumental-quirurgico/>
6. Olson JS. Bathsheba's Breast Women, cancer & history. Baltimore, Maryland: The Johns Hopkins University Press; 2002. p. 33, 46, 54, 59, 71, 72, 76, 78, 79, 94.
7. Yalom M. A History of Breast. New York: The Ballantine Publishing Group; 1997. p. 218, 224, 226, 229.
8. Gros D. El pecho al descubierto. Barcelona: Ed. La Campana; 1988.
9. Gros D. Les seins aux fleurs rouges. Paris: Stock; 1993.
10. Gruhn JG. Breast Cancer. The evolution of concepts. USA: Field & Wood, Medical Periodicals Pensilvania; 1994.
11. Pluchinotta Al. Secoli della Senologia. Del Bisturi al Farmaco; 1995.
12. Pluchinotta Al. Incanto e anatomia del seno. Milano: Edizioni Charta; 1997.
13. Val Gil JM. Cáncer de mama y mastectomía. Estado actual. Cir Esp 2001;69:56-64.
14. Douglas J, Marchant MD. Invasive breast cancer, surgical treatment alternatives. Obstet Gynecol Clin North Am 1994;21:659-679.
15. Wells SA, Leroy Yong V, Andriole DA. Atlas de cirugía de la mama. Madrid: Mosby/Doyma Libros; 1995.
16. Osborne MP, Borgen PI. Utilidad de la mastectomía en el cáncer mamario. En: Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica. Vol. 5. México: McGraw-Hill Interamericana; 1990.
17. Urban JA, Egli RA. Mastectomía radical ampliada. En: Strömberck JO, Rosato E (editores). Cirugía de la mama. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de la mama. Barcelona: Salvat editores; 1990.
18. Escobedo A, Benito E, Moreno A, et al. Cáncer de mama. Jano 1996;51:63-66.
19. Sierra A, Fernández F, González J, et al. Resultados del tratamiento conservador del cáncer de mama. A propósito de 218 casos estudiados. Cir Esp 1995;57:35-39.
20. Vázquez C, Prats M, Hortobagyi GM, et al. Cáncer de mama estadio IV (segunda parte). Rev Senol Patol Mam 1996;9:34-35.
21. Bland KT, Heuser LS, Spratt JS, et al. La paciente postmastectomía: cuidados de la herida, complicaciones y seguimiento. En: Strömberck JO, Rosato E (editores). Cirugía de la mama. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de la mama. Barcelona: Salvat editores; 1990.
22. Herranz M. Conceptos generales sobre el cáncer de mama. Mastectomía. Cuidados postquirúrgicos, complicaciones y secuelas. En: La Mastectomía. Soluciones a un problema. Barcelona: Iquinoso/Grupo Faes.
23. Acea-Nebril B. Cirugía oncológica conservadora en el cáncer de mama. Indicaciones y límites en su aplicación quirúrgica. Cir Esp 2005;78(1):12-8.
24. Clough K, Cuminet J, Fitoussi A, et al. Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. Ann Plast Surg 1998;41:471-481.
25. Masetti R, Pirulli P, Magno S, et al. Oncoplastic techniques in the conservative surgical treatment of breast cancer. Breast Cancer 2000;7:276-280.
26. Baidam A. Oncoplastic surgery of the breast. Br J Surg 2002;89:532-533;28:891-895.
27. Clough K, Lewis J, Couturaud B, et al. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. Ann Surg 2003;237:26-34.
28. Von Smitten K. Surgical management of breast cancer in the future. Acta Oncol 2000;39:437-439.
29. Martínez-Madrigal M. Cirugía conservadora en cáncer de mama, experiencia del Instituto Nacional de Cancerología. GAMO 2009;8(4).
30. Piñero A. Reunión de Consenso Sobre la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela en el Cáncer de Mama. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Cir Esp 2007.
31. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:7703-7720.
32. Díaz-Faes J, Fuster CA. Conferencia de consenso sobre el ganglio centinela en el cáncer de mama. Rev Oncol 2002;4:154-6.



CASO CLÍNICO

Melanoma y embarazo. Caso clínico de Medicina Crítica en Obstetricia

Augusto Enrique Trujillo-González^a, Francisco Javier Ochoa-Carrillo^b, Erika Danitza García-Ochoa^c, María Katherine González-Villegas^a, Fausto Moisés Coronel-Cruz^a, Antonio Guerrero-Hernández^a y Jesús Carlos Briones-Garduño^{c,*}

^a Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D.F., México

^b Servicio de Ginecología y Obstetricia, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

^c Unidad de Cuidados Intensivos en Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Melanoma; Embarazo; México.

Resumen El melanoma primario es una de las neoplasias que más se asocia con la gestación, se reporta con una incidencia de 0.1 a 2.8 por 1,000 partos; el riesgo de afectación fetal cuando hay metástasis en placenta es alto, 3 factores son determinantes en el pronóstico: grosor de la invasión en el sitio primario, ulceración y participación linfática.

Se presenta paciente femenino de 19 años de edad, gesta 1, con los diagnósticos de gestación de 30.6 semanas, melanoma maligno tipo nodular en piel y tumoración axilar derecha, se realiza exéresis de tumoración ganglionar axilar derecha y lesión de melanoma cutáneo, la cual reporta melanoma maligno con metástasis ganglionar. Se lleva a cabo cesárea con recién nacido femenino de 1,870 g, 42 cm de talla, APGAR 8/8, Capurro de 33.6 semanas de gestación; se envía placenta a patología (no se reporta metástasis a placenta). Fallece por insuficiencia respiratoria con metástasis pulmonar y ósea.

El factor de mayor influencia pronóstica es el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, el origen en tronco, cabeza o cuello incrementa el riesgo de metástasis, comparado a cuando el origen es en extremidades; en los casos de metástasis placentarias el riesgo para el feto es alto.

Por último, no se ha demostrado que la interrupción del embarazo mejore el pronóstico materno, como observamos en el caso presentado.

KEYWORDS

Melanoma; Pregnancy; Mexico.

Pregnancy and melanoma. Clinical case of Critical Care Medicine in Obstetrics

Abstract Primary melanoma is one of the neoplasms most associated with pregnancy, with an incidence reported from 0.1 to 2.8 per 1,000 births, the risk of impacting fetal when there

* Autor para correspondencia: Dr. Balmis N° 148, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México D.F., México. Teléfono: 2789 2000, ext. 1663 0 1612. Correo electrónico: drcarlosbriones@yahoo.com (Jesús Carlos Briones-Garduño).

metastases in placenta is high, 3 factors are decisive in the outcome; thickness of the invasion at the primary site, ulceration and lymphatic involvement.

A 19-year-old female patient, gesta 1, with diagnoses of gestation of 30.6 weeks, nodular type on skin, and right axillary lump malignant melanoma, is exceresis of lymph node lump right axillary and injury of cutaneous melanoma (reports malignant melanoma with lymph node metastases). Caesarean section with fresh female born in 1,870 g, 42 cm, APGAR score 8/8, with 33.6 Capurro-weeks and placenta is sent to pathology (not reported metastases to placenta). She dies by respiratory failure with lung and bone metastases.

Most influential factor predicts, is the stage of the disease at the time of diagnosis, the origin in trunk, head, or neck increases the risk of metastasis, relative to when the origin is in extremities, in cases of placental metastasis risk to the fetus is high.

It has not been demonstrated that the interruption of pregnancy improves maternal forecast, as we see in the case presented.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

El melanoma primario es una de las neoplasia que más se asocia con la gestación, así como el cáncer cervicouterino, el de mama, la enfermedad de Hodgkin y las leucemias, se considera como el tumor maligno que con mayor frecuencia puede dar metástasis al feto y la placenta, su incidencia se reporta de 0.1 a 2.8 por 1,000 partos, en su gran mayoría se desarrollan sobre nevos preexistentes, se ha demostrado que los cambios hormonales del embarazo, no estimulan el crecimiento del tumor primario o sus metástasis, por lo que no hay evidencia que justifique la interrupción del embarazo como medida para aumentar la supervivencia; se estima que el riesgo de afectación fetal cuando se identifican las metástasis en placenta es de un 25% y el factor a tomar en cuenta es el grosor del melanoma que está en relación con el tiempo en que se diagnostica el tumor. Cuando el tumor se localiza en la cabeza, el cuello o sobre el tórax el riesgo de dar metástasis es mayor que cuando se localiza en las extremidades; está relacionado con 3 factores como son: el grosor de la invasión en el sitio primario de la lesión, la ulceración y la participación linfática¹⁻³.

Presentación del caso

Femenina de 19 años de edad, gesta 1, con embarazo de 30.6 semanas, melanoma maligno tipo nodular y tumoración axilar derecha.

Antecedentes: el mes de junio acude a control prenatal con médico general particular en número de 3 consultas, aparentemente normoevolutivo con prescripción de multivitaminas, refiere a nivel axilar masa de aproximadamente 0.5 x 0.5 cm, móvil, no dolorosa, con incremento progresivo de volumen, sin tratamiento. Una semana después acude a control prenatal en donde encuentra a nivel de escapular derecha lesión de bordes irregulares, con cambios de coloración, no dolorosa (fig. 1), por lo que es referida al Servicio de Dermatología del Hospital General de México en julio de 2013, se realiza valoración y se decide vigilancia sin tratamiento.

Se lleva a cabo valoración conjunta por el Servicio de Perinatología en esta Unidad el día 21 de agosto de 2013,



Figura 1 Fotografía clínica: se observa en región escapular derecha, lesión macular asimétrica con distribución de pigmento y bordes irregulares.

solicitando interconsulta al Servicio de Oncología Clínica de mama por tumoración axilar irregular de 7 x 7 cm, de bordes irregulares, móvil, sin cambios de coloración.

Acude al Servicio de Oncología Clínica de mama en octubre de 2013, quienes toman biopsia escisional de lesión y una semana después se integra el diagnóstico de melanoma

maligno tipo nodular en piel, solicitando ultrasonido de hígado y vías biliares y tele de tórax como estudios de extensión; se refirió al Servicio de Tumores Mixtos. Es recibida por este en octubre de 2013, donde sugirieron tratamiento quirúrgico para tumoración axilar y melanoma maligno al completar estudios de extensión y laboratorios (fig. 2).

Acude el día 6 de noviembre de 2013 a consulta de control prenatal y se decide su ingreso a esta Unidad. Se encuentra paciente refiriendo dolor en la tumoración axilar de moderada intensidad y limitación de movilidad de extremidad, movimientos fetales presentes, sin pérdidas transvaginales, ni contractilidad uterina, refiriendo disminución de 7 Kg de peso durante los últimos 3 meses.

A la exploración se encuentra clínicamente consciente, orientada, con palidez de tegumentos, cabeza normocéfala, pupilas isocóricas y normorreflécticas, narinas permeables, cavidad oral bien hidratada, cuello cilíndrico, tórax normolíneo, ruidos cardíacos rítmicos de buena intensidad y frecuencia, murmullo vesicular sin alteraciones, mamas asimétricas con tumoración a nivel axilar derecha comprometiendo cuadrante superior derecho de mama derecha, de aproximadamente 18 x 15 cm, de bordes irregulares, consistencia sólida, fija a planos profundos, limitación secundaria a la movilidad de extremidad, leve dolor a la palpación, no se palpan ganglios, mamas péndulas, abdomen globoso a expensas de útero gestante de 27 cm; feto único vivo con frecuencia cardíaca fetal de 150 lpm, producto con presentación cefálica, al tacto vaginal cavidad eutérmica con cérvix posterior cerrado, extremidades íntegras simétricas sin alteraciones.

El día 28 de noviembre de 2013 se realiza exéresis de tumoración ganglionar axilar derecha y de la lesión de melanoma cutáneo por parte del Servicio de Oncología, se reporta melanoma maligno con metástasis ganglionar.

El día 13 de diciembre de 2013 se realiza cesárea a las 13:55 horas, obteniendo recién nacido femenino de 1,870 g, 42 cm de talla, APGAR 8/8, Capurro de 33.6 semanas de gestación; se envía placenta a patología donde no se reportó metástasis a ésta.

Reingresa el día 26 de diciembre por disnea de medianos esfuerzos y dolor torácico, fallece el día 10 de enero de 2014 secundario a insuficiencia respiratoria con metástasis pulmonar y ósea.

Discusión

Desde 1951, Pack y Scharnagel publicaron una serie de casos de melanoma y embarazo con una mortalidad del 50% entre 2 y 30 meses, desde entonces existe una controvertida relación entre el melanoma y la gestación, que de acuerdo con los conocimientos actuales, el embarazo no modifica la terapéutica y por lo tanto, el melanoma no contraindica el embarazo, ya que este no parece afectar la supervivencia cuando simultáneamente se conocen; como el grosor de la lesión según la escala de Breslow, la localización del tumor, el estadio de acuerdo con la clasificación de Clark y la edad



Figura 2 Reporte de histopatología.

de la paciente. El factor de mayor influencia pronóstica es el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, el origen en tronco, cabeza o cuello incrementa el riesgo de metástasis, comparado a cuando el origen es en extremidades, así como en los casos de metástasis placentarias, el riesgo para el feto es alto^{4,5}.

Conclusión

No se ha demostrado que la interrupción del embarazo mejore el pronóstico materno, como observamos en el caso presentado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

Referencias

1. Smith MA, Fine JA, Barnhill RL, et al. Hormonal and reproductive influences and risk of melanoma in women. *International Journal of Epidemiology* 1998;27:751-757.
2. Tejera VA, Fernández OA, Gallego E, et al. Melanoma y embarazo. *Med Cutan Iber Lat Am* 2007;35:225-228.
3. Pérez PGM, Tomas CG, Valcuende CF. Metástasis placentarias de melanoma maligno materno. *Med Cutan IberLat Am* 2008;37(4):189-192.
4. Serrano OS, Buendía EA. Melanoma y embarazo. *Actas Dermosifilorg* 2011;102(9):647-649.
5. Avilés SC, Lora PEM, Amezcua RA, et al. Recidiva de melanoma en gestación. *Prog Obstet Ginecol* 2008;51(11):677-681.



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

www.elsevier.es



CASO CLÍNICO

Metástasis vaginal secundaria a cáncer renal de células claras. Reporte de un caso

Rigoberto Dolores-Velázquez^{a,*} y Eduardo Gómez-Plata^b

^a Coordinación de Cirugía, Centro Oncológico Estatal ISSEMYM, Toluca, Méx., México

^b Servicio de Patología, Centro Oncológico Estatal ISSEMYM, Toluca, Méx., México

PALABRAS CLAVE

Cáncer renal;
Metástasis vaginal;
México.

KEYWORDS

Renal cancer; Vaginal
metastases; Mexico.

Resumen Los tumores renales constituyen aproximadamente el 3% a nivel mundial de los tumores malignos; el tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células claras (70%-80%), aproximadamente el 30% de estos pacientes muestra una enfermedad metastásica en su forma de presentación inicial y un 40% desarrolla metástasis durante el seguimiento. Los sitios más frecuentes de metástasis incluyen pulmón (50%-60%), hueso (30%-40%) y cerebro (5%). El cáncer de vagina representa aproximadamente el 1%-2% de las neoplasias malignas del tracto genital, siendo el 91% metastásicos; la mayoría de los casos representan metástasis del cérvix, endometrio o colon, por lo que la metástasis de un carcinoma renal a vagina es extremadamente rara.

Vaginal metastases secondary to renal clear cell cancer. Case report

Summary Renal tumors constitute about 3% worldwide of all malignancies, the most frequent histological type is clear cell carcinoma (70%-80%), approximately 30% of these patients show metastatic disease in its presentation initial and 40% develop metastases during follow-up. The most frequent sites of metastasis include lung (50%-60%), bone (30%-40%) and brain (5%). Vagina cancer represents approximately 1%-2% of malignancies of the genital tract, the 91% of these are metastases, the majority of cases represent metastases from cervix, endometrium or colon, vagina metastasis from renal carcinoma is extremely rare.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

* Autor por correspondencia: Av. Solidaridad las Torres N° 101, esq. Benito Juárez, Colonia del Parque, Toluca, Méx., México. Teléfono: 01 (722) 276 6820, ext. 3500, 3501. Correo electrónico: pmfcoe@hotmail.com (Rigoberto Dolores-Velázquez).

Introducción

Los tumores renales constituyen aproximadamente el 3% de los tumores malignos en el mundo. No obstante, su incidencia ha aumentado debido probablemente al desarrollo de técnicas de imagen¹.

Según el Registro Histopatológico de Neoplasias, en México el cáncer renal ocupa el decimoquinto lugar y constituye el 1.6% de todas las neoplasias malignas.

En el adulto se manifiesta con más frecuencia entre los 50 y 70 años de edad; sin embargo, se han informado casos en niños y adultos jóvenes². El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células claras (70%-80%), también es el que tiene un comportamiento más benigno; otro tipo es el carcinoma papilar, el cual se presenta en 10%-15% de los casos. El carcinoma de células cromóforas representa el 5% y aunado con el carcinoma de conductos colectores (1%) son las estirpes histológicas más agresivas, además de la diferenciación sarcomatoide³.

Aproximadamente el 30% de los pacientes con carcinoma de células renales (CCR), muestra enfermedad metastásica en su forma de presentación inicial y, el 40% restante desarrollan metástasis durante el seguimiento. Menos del 5% de los pacientes presentan una metástasis solitaria en el momento del diagnóstico^{4,5}.

Los sitios frecuentes de metástasis incluyen pulmón (50%-60%), hueso (30%-40%) y cerebro (5%). Con excepción de los casos raros de enfermedad metastásica con origen en los órganos extragenitales, la vagina es vulgarmente un lugar de metastatización de los tumores genitourinarios, especialmente del cuello del útero, endometrio y riñón. Sin embargo, la metástasis vaginal como forma de presentación del cáncer renal es extremadamente rara⁶.

Presentación del caso

Femenina de 51 años de edad, portadora de diabetes mellitus tipo 2, inicio su padecimiento 3 años antes de su primera revisión oncológica, al notar incomodidad y aumento de volumen en hemiabdomen derecho, y notando sólo discreto cambio de coloración en la orina y aumento en el sangrado menstrual.

Una urografía excretora solicitada previamente reveló un tumor renal derecho y ectasia pielocalicial. La tomografía computada (TC) abdominopélvica corroboró el tumor y mostró que era resecable; asimismo denotó actividad ganglionar perihilar y metástasis en hígado segmentos 6, 7 y 8.

Fue sometida a nefrectomía radical derecha sin incidentes, con reporte histopatológico final de adenocarcinoma de células claras bien diferenciado (grado histológico II), con afección a la fascia de Gerota. Recibió tratamiento con interferón alfa 2B 10,000 UI semanales (6 dosis).

A un mes de terminado el tratamiento acudió por presentar sangrado transvaginal poscoital. A la especuloscopia vaginal se observó una nodulación necrótica de aproximadamente 2 x 3 cm, ulcerada, sangrante, sin relación anatómica con el cérvix en cara posterior, tercio superior de la vagina. Estos hallazgos fueron corroborados por colposcopia; se procedió a tomar biopsia la cual evidenció reporte de neoplasia maligna de alto grado de tipo adenocarcinoma de células claras metastásico (figs. 1 y 2).

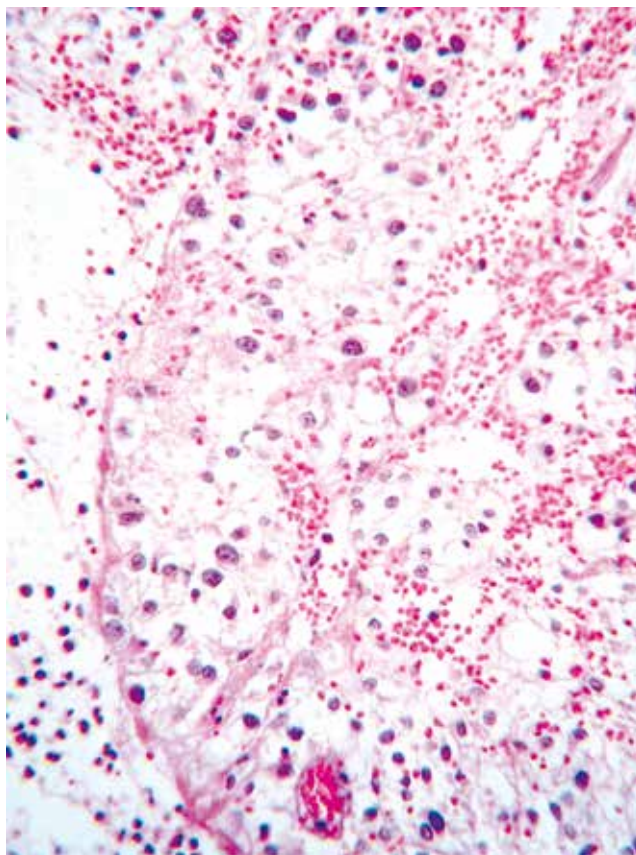


Figura 1 Foto microscópica (40X) que muestra el detalle celular del citoplasma claro, núcleos redondos, nucléolo evidente, vasos delicados rodeando la neoplasia y hemorragia focal.

Recibió tratamiento paliativo con radioterapia a la vagina y pelvis, dosis de 45 Gy/25 fx, así como bevacizumab 3 sesiones y temsirolimus una sesión, suspendiéndose por progresión documentada en hígado, retroperitoneo y pulmón, falleciendo poco tiempo después.

Discusión

En los Estados Unidos, el cáncer renal es la doceava causa de cáncer en mujeres. Un cuarto de los pacientes se diagnostican en estadios muy avanzados, incluyendo invasión local o metástasis⁷.

El CCR puede surgir sobre varias formas de presentación, incluyendo una variedad de síndromes paraneoplásicos. La tríada clásica de hematuria, dolor lumbar y masa palpable ocurre apenas en el 5%-15% de los casos, correlacionándose con enfermedad avanzada, siendo actualmente designada como "tríada tardía"⁶.

La mitad de los pacientes con CCR desarrollará recurrencia local o metástasis en su seguimiento. El cáncer de riñón recurre en cualquier momento posterior a la nefrectomía, siendo las vías de diseminación linfáticas o hematógenas.

La metástasis vaginal por carcinoma renal es extremadamente rara⁸; 71 casos fueron recogidos de la literatura médica a principios de los 90's⁹. Sin embargo, la mayoría de las lesiones de la vagina (91%) son metastásicas del cérvix,

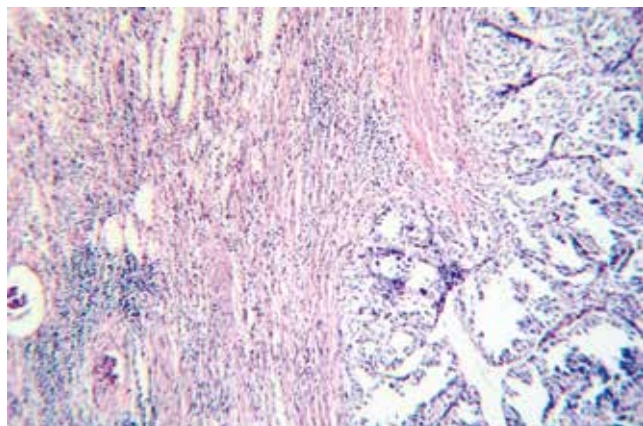


Figura 2 Foto microscópica que evidencia la presencia de un “nido” neoplásico en el estroma cervical, y en la luz de algunos linfáticos, con vasos pequeños rodeando células neoplásicas poligonales.

endometrio o colon, siendo la histología de células escamosas la más frecuente (90%), seguida por los adenocarcinomas (10%)^{6,10}.

La aparición de la lesión vaginal raramente surge posterior al diagnóstico de tumor renal. En un estudio publicado por Tarraza et al., los síntomas de presentación ocurrieron en el 65% de las pacientes con CCR con metástasis vaginales y fueron frecuentemente leucorrea, hemorragia disfuncional o efecto de masa¹¹.

Las lesiones son muy características, siendo frecuentemente solitarias, de localización en el tercio distal de la cara anterior de la vagina en proximidad con el meato urinario externo¹². A pesar de ello, en este caso la lesión se encontró en la cara posterior del tercio superior de la vagina.

La forma más probable de diseminación parece ser la venosa retrógrada¹³.

El diagnóstico diferencial se debe hacer con un adenocarcinoma de células claras con primario en vagina, este secundario a la exposición *in útero* de la paciente al dietilestilbestrol, ya que en este caso el abordaje y el tratamiento serán distintos⁹. En la paciente presentada a través de sus antecedentes, la estirpe histológica de la lesión vaginal y principalmente por medio de la clínica, concluimos que se trataba de metástasis.

El tratamiento del carcinoma renal metastásico ha cambiado mucho en la última década. La nefrectomía radical cuando es posible se debe realizar junto con un tratamiento secuencial inmunológico (interferón) y/o con terapias blanco a través de medicamentos que bloqueen el receptor de tirosinasa (sunitinib) o anti-angiogénicos (bevacizumab). Con la terapia combinada se ha reportado aumento de la sobrevida de estos pacientes entre 3 y 10 meses, aunque sigue un periodo de observación⁷.

El tratamiento para las metástasis vaginales aisladas en pacientes previamente sometidas a nefrectomía radical es la escisión local y la radioterapia⁶. El tratamiento instaurado para este caso fue radioterapia como única modalidad.

La presencia de metástasis en vagina por CCR es rara, a pesar de ello, podrá ser la primera evidencia de la existencia de un tumor primario. Cuando el examen citológico vaginal revela la presencia de un adenocarcinoma de células claras, la presencia de metástasis por CCR deberá ser considerado como diagnóstico diferencial, especialmente en una mujer posmenopáusica⁶.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

Referencias

1. Santos-Arrontes D, de Castro-Barbosa F, Valer López-Fando MP, et al. Carcinoma renal de células claras. Análisis de incidencia y supervivencia en un área sanitaria de 90,000 habitantes. Arch Esp Urol 2006;59(3):614-619.
2. Ortega-Meza B, de Obaldia-Castillo G, Maya-Ochoa J. Experiencia en el tratamiento y seguimiento de 118 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de células claras de riñón. Med Int Mex 2002;18(5):214-219.
3. Rodríguez J, Serrano B, Maldonado AE. Factores pronósticos en cáncer renal localizado y localmente avanzado. Actas Urol Esp 2008;3(32):320-324.
4. Valdespino-Castillo VE, Ruiz-Jaime A. Cáncer de riñón con metástasis a colon. Un sitio poco frecuente de metástasis. Cir Ciruj 2008;76:339-342.
5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-124.
6. Osorio L, Sabell F, Soares J, et al. Metástasis vaginal de carcinoma de células renales. Actas Urol Esp 2008;32(6):653-655.
7. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2005;353:2477-2490.
8. Allard JE, McBroom JW, Zahn CM, et al. Vaginal metastases and thrombocytopenia from renal cell carcinoma. Gynecologic Oncology 2004;92(3):970-973.
9. González E, Argüelles S, Salas S y Hernández JL. Metastasis vaginales múltiples de adenocarcinoma renal. Clin Invest Gin Obst 2004;31(4):139-141.
10. Urrejola R, Carrasco AM, Heredia F. Adenocarcinoma de células claras de la vagina. Rev Chil Obstet Ginecol 2004;69(4):312-315.
11. Tarraza HM Jr, Meltzer SE, DeCain M, et al. Vaginal metastases from renal cell carcinoma: report of four cases and review of the literature. Eur J Gynaecol Oncol 1998;19(1):14-18.
12. Wrigth VC. Vaginal metastases of hypernephroma. Case report and summary of world literature. Canad Med Ass J 1969;100:816-820.
13. Mulcahy JJ, Furlow WL. Vaginal metastasis from renal cell carcinoma: radiographic evidence of possible route of spread. J Urol 1970;104(1):50-52.