SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Volumen 15, Núm. 1, enero-febrero 2016 ISSN: 1665-9201

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

EDITORIAL

Discurso del Dr. Samuel Rivera Rivera con motivo de su toma de posesión como presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) 2016-2017

ARTÍCULOS ORIGINALES

Estilo de afrontamiento y calidad de vida en adolescentes con cáncer

El factor de crecimiento epidérmico induce transición epitelio-mesénquima en cultivos primarios de cáncer de mama

Disminución de mortalidad en hemopatías malignas con un nuevo método de acondicionamiento para trasplante alogénico mieloablativo

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

CD133 en células de cáncer de mama y en células madre del cáncer como otro blanco de la inmunoterapia

Manejo y prevención de efectos secundarios al empleo de un anticuerpo monoclonal inhibidor de la señal de los receptores del factor de crecimiento epidérmico

CASOS CLÍNICOS

Acrometástasis en miembro inferior por adenocarcinoma pulmonar

Acrometástasis en astrágalo de adenocarcinoma endometrioide

Tumores metastásicos de ovario. Un reto diagnóstico y terapéutico

DISCURSO

Informe final de la presidenta de la Sociedad Mexicana de Oncología 2014-2015

FE DE ERRORES

Fe de errores de «Carcinoma renal de células claras metastásico a la base de la lengua y al músculo bíceps braquial»

OMNIS CELLULA E CELLULA
SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA

SMeO
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

ELSEVIER

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Mesa directiva 2016 - 2017

Dr. Samuel Rivera Rivera
Presidente
Dr. Gregorio Quintero Beuló
Vicepresidente
Dr. Miguel Quintana Quintana
Secretario
Dra. Erika Betzabe Ruiz García
Tesorero
Dr. Odilón Félix Quijano Castro
Primer Vocal
Dr. Miguel Arnoldo Farías Alarcón
Segundo Vocal
Dra. Farina Esther Arreguín González
Tercer Vocal
Dr. Froylán López López
Cuarto Vocal
Dr. Carlos Eduardo Aranda Flores
Quinto Vocal
Dr. Germán Calderillo Ruiz
Coordinador de Capítulos

Consejeros
Dra. Laura Torrecillas Torres
Dr. Jorge Martínez Cedillo

Coordinador editorial
Lic. Ranferi Castellanos Dircio

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.
Peten número 501, Col. Vertiz Narvarte,
México, D.F., C.P. 03600
Tel. 5574-1454/6730-2603/5574-0706
gamosmeo@prodigy.net.mx
www.smeo.org.mx

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.

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 QUEIJEIRO
Radioterapia
DRA. SILVIA ALLENDE
Cuidados paliativos
DRA. ERIKA RUIZ GARCIA
Oncología Traslacional

ELSEVIER

Editado por:
Masson Doyma México, S.A.
Insurgentes Sur, 1388, piso 8,
Col. Actipan, C.P. 03230,
Delegación Benito Juárez, México,
D.F. Tel. +52 55 5524 4920

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología.
Publicado por Masson Doyma México S.A.

Impreso en México.

La Gaceta Mexicana de Oncología es una publicación bimestral editada por Elsevier Masson Doyma, Insurgentes Sur, 1388, piso 8, Colonia Actipan, Delegación Benito Juárez, CP 03230, tel. 5224 4920, www.elsevier.es/gamo. Editor responsable: Francisco Javier Ochoa Carrillo. Reserva de Título No. 04-2003-090317145700-102 de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP), Certificado de Licitud de Título No. 13235, Certificado de Licitud de Contenido No. 10808, ambos otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Autorizada por SEPOMEX como publicación periódica bimestral, Registro IM09-0547. Impresa por Editorial de Impresos y Revistas S. A. de C. V. Emilio Carranza, 100, Colonia Zacahuizco, Delegación Benito Juárez, CP 03550, México D.F., con un tiraje de 1,000 ejemplares.
Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.
Esta revista y las contribuciones individuales contenidas en ella están protegidas por las leyes de copyright, y los siguientes términos y condiciones se aplican a su uso, además de los términos de cualquier licencia Creative Commons que el editor haya aplicado a cada artículo concreto:
Fotocopiar. Se pueden fotocopiar artículos individuales para uso personal según lo permitido por las leyes de copyright. No se requiere permiso para fotocopiar los artículos publicados bajo la licencia CC BY ni para fotocopiar con fines no comerciales de conformidad con cualquier otra licencia de usuario aplicada por el editor. Se requiere permiso de la editorial y el pago de una tasa para todas las demás fotocopias.
Productos derivados. Los usuarios pueden reproducir tablas de contenido o preparar listas de artículos, incluyendo resúmenes de circulación interna dentro de sus instituciones o empresas. A parte de los artículos publicados bajo la licencia CC BY, se requiere autorización de la editorial para su reventa o distribución fuera de la institución o empresa que se suscribe. Para cualquier artículo o artículos suscritos publicados bajo una licencia CC BY-NC-ND, se requiere autorización de la editorial para todos los demás trabajos derivados, incluyendo compilaciones y traducciones.
Almacenamiento o uso. Excepto lo indicado anteriormente, o según lo establecido en la licencia de uso correspondiente, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistemas de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito del editor.
Derechos de autor. El autor o autores pueden tener derechos adicionales en sus artículos según lo establecido en su acuerdo con el editor (más información en http://www.elsevier.com/authorsrights).
Suscripción anual en México: $1,350.00. Para otros países: US $105.00. Todas las solicitudes y otras comunicaciones relacionadas con la suscripción deben dirigirse a: Sociedad Mexicana de Oncología, Tuxpan, 59-PH, Colonia Roma Sur, CP 06760, México, D.F. Tels. +52 55 5574 1454 y +52 55 5574 0706, fax: +52 55 5584 1273.
Listada o indizada en: ARTEMISA (Artículos Editados en México sobre información en Salud), IMBIOMED (Índice Mexicano de Revistas Biomédicas), LILACS (Base de datos sobre Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud, Periódica-UNAM y Scopus.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Contents

EDITORIAL

Inaugural speech of Dr. Samuel Rivera Rivera on becoming chairman of the Mexican Society of Oncology (SMeO) 2016-2017 **1**
Samuel Rivera Rivera

ORIGINAL ARTICLES

Coping style and quality of life in adolescents with cancer **3**
Angélica Ariadna García García et al.

Epidermal growth factor induces epithelial-mesenchymal transition in primary breast cancer cell cultures **10**
Brizio Moreno-Jaime et al.

Decreased mortality in haematological malignancies with a new conditioning method for stem cell transplantation **16**
Eucario León Rodríguez et al.

REVIEW ARTICLES

CD133 in breast cancer cells and in breast cancer stem cells as another target for immunotherapy **22**
Luis Tume et al.

Management and prevention of skin side-effects associated with the use of an epidermal growth factor receptor inhibitor monoclonal antibody **31**
Lucia Achell Nava et al.

CLINICAL CASES

Lower limb acrometastasis due to lung adenocarcinoma **40**
Elena Espinosa Muñoz et al.

Contenido

EDITORIAL

Discurso del Dr. Samuel Rivera Rivera con motivo de su toma de posesión como presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) 2016-2017 **1**
Samuel Rivera Rivera

ARTÍCULOS ORIGINALES

Estilo de afrontamiento y calidad de vida en adolescentes con cáncer **3**
Angélica Ariadna García García et al.

El factor de crecimiento epidérmico induce transición epitelio-mesénquima en cultivos primarios de cáncer de mama **10**
Brizio Moreno-Jaime et al.

Disminución de mortalidad en hemopatías malignas con un nuevo método de acondicionamiento para trasplante alogénico mieloablativo **16**
Eucario León Rodríguez et al.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

CD133 en células de cáncer de mama y en células madre del cáncer como otro blanco de la inmunoterapia **22**
Luis Tume et al.

Manejo y prevención de efectos secundarios al empleo de un anticuerpo monoclonal inhibidor de la señal de los receptores del factor de crecimiento epidérmico **31**
Lucia Achell Nava et al.

CASOS CLÍNICOS

Acrometástasis en miembro inferior por adenocarcinoma pulmonar **40**
Elena Espinosa Muñoz et al.

Contents

Astragalus acrometastasis in endometrioid adenocarcinoma **43**
Miguel Ángel Clara-Altamirano et al.

Metastatic ovarian tumours. A diagnostic and therapeutic challenge **47**
Hugo Vázquez García et al.

SPEECH

Final report from the chairman of the Mexican Society of Oncology 2014-2015 **52**
Laura Torrecillas

ERRATUM

Erratum to «Clear-cell renal carcinoma metastatic to the base of the tongue and biceps brachii muscle» **55**
Jorge Corona Martínez et al.

Contenido

Acrometástasis en astrágalo de adenocarcinoma endometrioide **43**
Miguel Ángel Clara-Altamirano et al.

Tumores metastásicos de ovario. Un reto diagnóstico y terapéutico **47**
Hugo Vázquez García et al.

DISCURSO

Informe final de la presidenta de la Sociedad Mexicana de Oncología 2014-2015 **52**
Laura Torrecillas

FE DE ERRORES

Fe de errores de «Carcinoma renal de células claras metastásico a la base de la lengua y al músculo bíceps braquial» **55**
Jorge Corona Martínez et al.

Gaceta Mexicana de Oncología. 2016;**15(1)**:1–2

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.elsevier.es/gamo

EDITORIAL

Discurso del Dr. Samuel Rivera Rivera con motivo de su toma de posesión como presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) 2016-2017

Inaugural speech of Dr. Samuel Rivera Rivera on becoming chairman of the Mexican Society of Oncology (SMeO) 2016-2017

Respetables expresidentes de nuestra querida Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), autoridades, miembros de la sociedad civil, representantes de la industria farmacéutica, maestros, colegas, amigos todos.

Primero, agradezco que se hayan tomado parte de su valioso tiempo para acompañarnos en este evento tan significativo para nosotros, en este majestuoso recinto tan importante para la historia de México y especialmente para la historia de la medicina.

Quiero también honrar la memoria del querido maestro, Don Victor Manuel Lira Puerto, a casi seis años de su partida y quien dejó en nosotros una huella imborrable.

La SMeO, es una sociedad, aunque parezca redundante, nacional, multidisciplinaria, multiinstitucional e incluyente. Es una sociedad de todos los oncólogos mexicanos.

Desde su fundación, hace casi 65 años, se ha ido modernizando conforme han cambiado los tiempos. Cada presidente ha aportado pasión, tiempo, trabajo adicional a su práctica médica diaria, o incluso sustituyéndola, para el crecimiento y consolidación de nuestro gremio. Pido un aplauso de reconocimiento a su labor.

Gracias a ello, en la actualidad podemos afirmar que estamos listos para buscar un mayor alcance y poder aportar más a nuestra nación, aportar materia que permita sumarnos a la lucha frontal contra el cáncer en varias direcciones.

Los oncólogos y por supuesto, todos los profesionales que estamos unidos en esta lucha, tenemos que jugar un papel protagónico en las decisiones enfocadas a enfrentar este quinto jinete del apocalipsis, a su maligna majestad, a este rey del mal que es el cáncer. Podemos y tenemos que participar de manera proactiva en decisiones que puedan tener impacto en la atención de esta enfermedad de múltiples caras.

Veo a nuestra sociedad, no como un ente que contempla, sino un ente activo en las decisiones que para nuestros asociados, y sobre todo para nuestros pacientes son importantes.

Por mucho, los enemigos más peligrosos que hay que desterrar son la apatía e indiferencia, que desafortunadamente tenemos marcando el ambiente nacional, el dogmatismo, que es producto de la ignorancia, y la desunión, que históricamente hay muestras de sobra del daño que puede ocasionar.

Cito a Sir William Osler: ...«los errores –médicos– son frecuentemente enterrados y...años de trabajo exitoso hacen a un hombre quisquilloso, dogmático, intolerante de corrección y abominablemente autocentrado». «La sociedad médica es un correctivo al egoísmo».

Tenemos que trabajar cohesionados, adheridos. En una analogía aventurada, podría decir que la misma célula tumoral, empecinada, persistente, nos demuestra cómo tenemos que hacerlo. Claro, diferenciándonos en nuestro caso, con orden y sin un afán destructivo.

Entonces, un punto fundamental, y que por supuesto, no es un secreto: la suma nos hace más fuertes, la división, como humanamente llega a ocurrir, nos debilita y nos hace retroceder.

Todo lo que pueda aportar para hacer crecer el proyecto es bienvenido.

La multidisciplina nos lo demuestra: la suma de conocimientos y experiencia de todos hace que nuestros pacientes tengan una mejor atención, mejores decisiones, mejores tratamientos. Una vida más prolongada y mejor.

El éxito que se pueda lograr va relacionado directamente a lo que todos estemos dispuestos a aportar, evitando el egoísmo, la división. Ya nuestro país de por sí sufre por estos monstruos adicionalmente a otras bestias.

http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.02.009
1665-9201/© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Estamos aquí para ver qué podemos aportar a nuestra sociedad, no para ver qué podemos obtener de ella.

Como menciona Ikram Antaki: «Los hombres definen lo real y su naturaleza bajo sus aspectos de imposible, de necesario y de posible. Es con la razón que se reconoce la necesidad, y la necesidad se interpreta según esta misma razón natural; y ella impone obligaciones».

Tenemos sueños, sueños que esperamos ver cumplidos. Sabemos que es corto el tiempo, un momento en realidad, pero es un aliciente para trabajar con más intensidad.

Es de destacar en esta última etapa, el fortalecimiento de la estructura interna de la sociedad, labor poco visible, pero fundamental y del fortalecimiento de la academia, vocación que la Dra. Laura Torrecillas Torres, siempre ha demostrado con maestría. Además del apoyo irrestricto para comenzar con algunos de los proyectos que se llevarán a cabo.

Aprovecho para comprometer de cara a nuestra sociedad, al Dr. Gregorio Quintero Beuló, nuestro vicepresidente, para que en el futuro se dé continuidad a los proyectos y conociéndole, seguramente perfeccionándolos.

Las líneas por las que trabajaremos son áreas de oportunidad:

Investigación, con la formación de grupos cooperativos, educación en investigación y la plataforma para poder consultar la información de protocolos de investigación.

La otra gran rama es la *prevención, diagnóstico oportuno y genética*. Dirigido tanto para médicos de primer contacto como para nuestros asociados.

El trabajo con la *sociedad civil*, cuya labor incansable ha dado frutos visibles y que requiere de un trabajo conjunto con los especialistas.

La mayor *integración de los capítulos* en provincia, un reclamo justificado de todo el tiempo, y que exige atención desde el seno de la sociedad y la participación estrecha de los mismos capítulos.

Por supuesto una asignatura pendiente, que ya con la Dra. Torrecillas se ha venido trabajando: la *modificación de estatutos*.

Los tiempos exigen cambios porque las circunstancias han ido cambiando. Creo que todos estamos de acuerdo, porque de viva voz así me lo han manifestado. Hay necesidad de modernizar nuestros reglamentos, que bajo reglas adecuadas se pueda abrir aún más nuestra sociedad.

Con la ayuda y apoyo de todos ustedes tendremos la oportunidad de dar este paso relevante, necesario e impostergable.

Y finalmente nuestro *congreso*, que este año se llevará a cabo en Tijuana, Baja California, ciudad que se ha desarrollado de manera interesante, teniendo el primer lugar en muchos aspectos importantes de la vida, entre ellos la cultura, con un perfil de seguridad muy adecuado, contrario a lo que sucedía hace algunos años.

Todo esto bajo una *plataforma tecnológica*, que en este tiempo es fundamental y la posibilidad de mayor comunicación con los socios y otras sociedades, a través de medios electrónicos, incluyendo redes sociales.

Quiero anunciarles que en breve recibirán una invitación para unirse a Facebook y Twitter por lo que esperamos pulsen «me gusta» y nos acepten.

Adicionalmente, hay muchos aspectos en los que trabajaremos y que podríamos enumerar, pero mañana hay que trabajar.

Finalmente, quiero anunciarles un hecho relevante, un símbolo que refleja el espíritu que nos entrelaza, el estreno mundial del himno a la SMeO, con letra y música de la maestra Graciela Agudelo, compositora, autora y educadora mexicana.

Ella, presidió el *Consejo de la Música de las Tres Américas* (COMTA/IMC) y es presidenta honoraria del *Consejo de la Música en México* (CUMUS). Entre sus publicaciones se encuentran discos, partituras, libros, metodologías, ensayos, ponencias y artículos de fondo. También dedicada a la pedagogía y a la difusión de la música en actividades organizativas, radiofónicas, lectivas, académicas, editoriales y de ponente y conferencista de carácter internacional.

En esta noche histórica, el himno será ejecutado por la gran Orquesta y Coro «Andante» dirigida magistralmente por el maestro Víctor Luna Guarneros.

Ahora con todo respeto solicito nos pongamos de pie para escuchar el himno a la SMeO y gracias por su atención.

Himno a la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO). Letra y música: maestra Graciela Agudelo (28-1-2016).

Después de haber jurado por Apolo,
Esculapio, Higia, Panacea y Dios
el llevar solo el bien a los enfermos,
al estudio del oncos nos llevó el amor.
Científicos notables como Virchow,
como Folkman, como Bishop, Varmus y Slamon
y otros grandes maestros, encendieron
con su luz el camino de esta profesión:
Oncología, que estudia las neoplasias
buscando dar al cáncer curación;
brindando a los pacientes diagnóstico,
terapias, seguimiento cuidado y atención.
Clínicos unos, cirujanos otros,
y especialistas varios en unión,
la luz de sus conocimientos brindan
a todo aquel que pueda requerirlo
en nuestra gran nación.
Unidos grandes médicos fundaron
con entusiasmo nuestra noble institución,
y hoy seguimos en pos de sus ideales
en labor de consulta, enseñanza y de investigación.
Oncología que estudia las neoplasias,
buscando dar al cáncer curación;
brindando a los pacientes diagnóstico,
terapias, seguimiento, cuidados y atención.
Clínicos unos, cirujanos otros,
y especialistas varios en unión,
la luz de sus conocimientos brindan
a todo aquel que pueda requerir
del cáncer curación.

Samuel Rivera Rivera
Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), México D.F., México
Correo electrónico: samuelri13@yahoo.com

Gaceta Mexicana de Oncología. 2016;**15(1)**:3–9

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA
www.elsevier.es/gamo

ARTÍCULO ORIGINAL

Estilo de afrontamiento y calidad de vida en adolescentes con cáncer

Angélica Ariadna García García[a,b,*] **y María Emilia Lucio Gómez-Maqueo**[c]

[a] *Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España*
[b] *Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España*
[c] *Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México*

Recibido el 27 de diciembre de 2015; aceptado el 14 de enero de 2016
Disponible en Internet el 9 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE
Cáncer;
Adolescentes;
Calidad de vida;
Estilo de afrontamiento;
Estrategias de afrontamiento

Resumen
Introducción: El estudio se realizó con el objetivo de describir el estilo de afrontamiento y la calidad de vida en un grupo de adolescentes con cáncer.
Material y método: La muestra está constituida por 23 adolescentes con una media de edad de 16 años. Se aplicaron 2 instrumentos: el Cuestionario de Afrontamiento para adolescentes 3 y la versión estandarizada de la forma general del Inventario de Calidad de Vida Pediátrico, más una entrevista semiestructurada.
Resultados: Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los instrumentos y un análisis cualitativo de la entrevista. La estrategia de afrontamiento más utilizada fue la religión; mientras que impotencia y autolesión se mostró como la menos frecuente. Los participantes reportaron una calidad de vida media. Las áreas más afectadas fueron Malestar emocional y cognitivo, y Funcionamiento emocional.
Conclusión: Los adolescentes con cáncer hacen uso de ambos estilos de afrontamiento y presentan deterioro en su calidad de vida independientemente de la fase del proceso oncológico.
© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

KEYWORDS
Cancer;
Adolescents;
Quality of life;
Coping style;
Coping strategies

Coping style and quality of life in adolescents with cancer

Abstract
Introduction: This study was conducted in order to describe the coping styles and the quality of life of a group of adolescents with cancer.
Material and method: Participants were 23 adolescents with a mean age of 16 years. Two tools were used to assess these variables: Coping Questionnaire for adolescents 3, the

* Autora para correspondencia: Calle Bravo Murillo 39 Escalera 51 Piso 1 Puerta A CP. 28015, Madrid, España, Móvil: 0134 635 34 73 52.
Correo electrónico: garciaangelica3@hotmail.com (A.A. García García).

http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.02.004
1665-9201/© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

standardized version of the general form of Paediatric Quality of Life Inventory, and a semi-structured interview.
Results: A descriptive statistical analysis was performed on the results of the 2 tools, with a qualitative analysis for the interview. The most commonly used strategy was Religion, while Impotence and self-harm were the least frequent. This may be due to the value of the body and life in these adolescents. The adolescents reported a medium Quality of Life. The dimensions most affected were Emotional and Cognitive Discomfort, and Emotional functioning.
Conclusion: Adolescents with cancer use both coping styles and suffer a worsening of their Quality of Life in every stage of oncology process.
© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

De acuerdo con el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, La Dirección General de Epidemiología y la Secretaría de Salud, en un periodo de 2005 a 2010 se registraron 3,569 casos de cáncer en niños y adolescentes en México[1].

Independientemente de los recursos de cada individuo, el diagnóstico de una enfermedad crónica como lo es el cáncer resulta una experiencia traumática y desestabilizadora. Es necesario desarrollar un proceso de adaptación a la enfermedad, que tendrá como resultado una determinada calidad de vida[2]. Un diagnóstico de cáncer en la adolescencia tiene un impacto importante en el desarrollo psicológico y físico de la persona, por lo que plantea una serie de desafíos[3]. La enfermedad se convierte en un estado de estrés adicional a los propios de la adolescencia.

Calidad de vida

La calidad de vida es un concepto multidimensional que incorpora aspectos sociales, ambientales y creencias personales[4]. En salud puede ser definida como la evaluación que la persona realiza sobre su grado de bienestar o satisfacción en diversos dominios de la vida, considerando el impacto que en estos ha podido provocar una enfermedad física o mental y sus consecuencias[5].

La calidad de vida ha sido considerada como un indicador no solo de bienestar sino también de la progresión de la enfermedad y por lo tanto del pronóstico[6].

De acuerdo con Enskär y von Essen[7], el reporte de una baja calidad de vida en los adolescentes en tratamiento radica en el malestar físico, así como en las restricciones de la libertad debido al tratamiento y las hospitalizaciones.

Tras la remisión, alrededor de la mitad de los adolescentes supervivientes llegan a experimentar un efecto toxico tardío, así como alteraciones o secuelas en su estado de salud general a raíz del cáncer y su tratamiento, que dificultan su adaptación a una vida normalizada impactando en su calidad de vida[8–10].

Para los adolescentes supervivientes la salud se vuelve su prioridad; se perciben como más susceptibles a problemas de salud, menos saludables y presentan sentimientos de vulnerabilidad e incertidumbre respecto al futuro[11–13].

Estilo de afrontamiento

Una de las variables que se ha estudiado por su posible influencia en la calidad de vida son los estilos de afrontamiento: el estudio de esta relación encuentra su fundamento en el rol modulador que tiene la elección de las estrategias que utiliza una persona para enfrentar la enfermedad (estilo de afrontamiento) en el surgimiento del estrés y en la calidad de vida, asumiendo que a mayor estrés percibido, menor es la calidad de vida reportada; sin embargo la evidencia al respecto no es contundente[5].

Kameny y Bearison[14] trabajaron con adolescentes con cáncer en tratamiento y observaron que estos hacen uso tanto de estrategias enfocadas en la emoción, como de estrategias enfocadas en el problema. En el dominio personal resaltó: rezar, pensamiento positivo y expresión del enojo o ira; mientras que en el aspecto social, destacó el permitir que su red de apoyo sepa lo que necesita.

De acuerdo con Ahadi et al.[15], los adolescentes en tratamiento usan en conjunto estrategias de afrontamiento enfocadas en el problema y en la emoción; sin embargo, se observa que, en comparación con sus pares libres de enfermedad, los adolescentes oncológicos reportan un uso mayor de estrategias de afrontamiento enfocadas en la emoción, resaltando la evitación y la búsqueda de apoyo social.

En la investigación realizada por Torres[16], los adolescentes supervivientes de cáncer reportaron un mayor uso de un estilo de afrontamiento enfocado en el problema, resaltando cambios de vida positivos y reinterpretación positiva.

Las *creencias espirituales* están presentes en los pacientes pediátricos que lidian con el significado y propósito de su enfermedad. Estas, tanto positivas como negativas, sirven como recursos para hacer frente ante situaciones adversas[17].

El *apoyo social* resulta un recurso significativo en el afrontamiento en la experiencia del cáncer. Se ha observado que los adolescentes con cáncer se basan en diversas fuentes de su vida social para hacer frente a su diagnóstico y tratamiento. La familia, en particular las madres, y los pares

desempeñan un papel importante en la proporción de apoyo emocional y social. Relaciones sociales positivas se asocian con informes de mejor calidad de vida y, como resultado, una mayor capacidad para manejar el estrés[3,18].

La *construcción de un significado* es un ejemplo de estrategia de afrontamiento centrado en la evaluación, que también incluye aspectos de la gestión de emociones. El tener un significado de la experiencia con la enfermedad se refiere a cómo los individuos perciben el rol que desempeña la enfermedad en sus vidas y cómo esas percepciones cambian con el tiempo, y cómo a lo largo del desarrollo las personas mantienen o cambian su respuesta a la enfermedad[19].

En conclusión, en estudios anteriores no se observa contundencia en la medición de estas 2 variables, mostrando variabilidad en los resultados.

El presente estudio tiene como objetivo describir el estilo de afrontamiento y la calidad de vida en un grupo de adolescentes con cáncer, así como indagar acerca de la presencia de diferencias en estas variables en las distintas fases del proceso oncológico.

Método y material

Se realizó un estudio exploratorio descriptivo con un grupo de 23 adolescentes con cáncer de origen mexicano. Las edades comprendidas fueron de 12 a 19 años. Todos ellos beneficiarios de una institución de asistencia privada (Casa de la Amistad, I.A.P.). De todos ellos, 16 fueron hombres y 7 mujeres, de los cuales, 9 se encontraban recibiendo tratamiento oncológico, 10 estaban en remisión y 4 fueron casos en recaída.

Las hipótesis planteadas son:

- Los adolescentes con cáncer presentan una afectación en calidad de vida independientemente de la fase del proceso oncológico en la que se encuentren.
- Los adolescentes con cáncer reportan mayor uso de estrategias de afrontamiento de tipo evitativo.

Los instrumentos utilizados fueron: el Cuestionario de Afrontamiento para Adolescentes (CA-A)3 de Lucio, Villaruel, Durán y Heredia, 2011; y la versión estandarizada del Inventario de Calidad de Vida Pediátrico de Varni (PedsQL) (Villarruel y Lucio, 2010). Para tener una visión más amplia de la calidad de vida de los y las participantes se diseñó una entrevista semiestructurada de 23 preguntas donde se indagaron 9 áreas (Actividades placenteras, Escuela, Redes psicoafectivas, Diagnóstico, Percepción del tratamiento, Relación médico-paciente, Autonomía en la toma de decisiones, Percepción de la experiencia con el cáncer, Plan de vida) (Anexo 1).

Antes de la aplicación, adolescentes y tutores firmaron un consentimiento informado.

Al ser un estudio cualitativo, para el procesamiento de los datos obtenidos se realizó un análisis a nivel no paramétrico. Se hizo uso del paquete SPSS versión 19.0 para la obtención de frecuencias y se realizó un análisis de discurso de la entrevista.

Resultados

Estilo de afrontamiento

Para el CA-C 3 se realizó un análisis estadístico descriptivo, obteniendo las medias de cada factor. Los 23 adolescentes puntuaron en todos los factores por debajo de 60; lo cual refleja la no predilección, sino variabilidad en el empleo de estrategias de afrontamiento, haciendo uso de aquellas de un estilo tanto de afrontamiento comprometido como de afrontamiento evitativo (fig. 1).

El factor que resultó con mayor elevación es el factor Religión, con una puntuación media de 55.58. Un 65% de los y las participantes puntuaron en este factor de forma moderada y elevada, lo cual refleja una tendencia a apoyarse en la religión y en la espiritualidad cuando se enfrentan a algún problema.

El factor con puntuación media menor fue el factor Impotencia y conducta autolesiva que fue reportada solo por 2 participantes. Ello se relaciona con el discurso de los adolescentes sobre una valorización y cuidado de la vida y su cuerpo.

En el apartado cualitativo del cuestionario CA-A 3 podemos observar que los adolescentes refieren como estrategias que les han sido más útiles, estrategias propias del pensamiento positivo y búsqueda de solución.

Calidad de vida

Para el análisis del PedsQL se realizó un análisis descriptivo.

De acuerdo a la calificación del instrumento, la calidad de vida relativa a la salud ideal significaría tener un puntaje de cero en la totalidad de la prueba, mientras que la calidad de vida óptima se mostrará con puntajes bajos. Por lo tanto, un puntaje elevado indicará un deterioro significativo[20].

Cabe mencionar que con este instrumento se trabajaron puntuaciones naturales y no puntuaciones T, por lo que la puntuación máxima de cada factor es diferente de acuerdo al número de reactivos incluidos en el factor.

La puntuación media fue 31.17 con una desviación estándar de 13.14; el 26% muestran deterioro moderado con una puntación mayor a 31.17; el 17%presentan elevaciones que reflejan un deterioro significativo con puntaciones mayores a 44.31, mientras que el 17% reportan una calidad de vida óptima con puntuaciones menores a 18. En general, los y las participantes reportaron afectación de todas las áreas medidas. En orden de afectación por número de casos puntuados con deterioro moderado y significativo son: Malestar emocional y cognitivo, Funcionamiento emocional, Funcionamiento físico, Funcionamiento social con respecto a la escuela y Funcionamiento físico con respecto a la autonomía (tabla 1).

Cabe mencionar que en el área de Funcionamiento físico se reportó afectación tanto por parte de los y las jóvenes en tratamiento como en aquellos en fase de remisión. En el caso de los participantes en tratamiento, la afectación se refería a complicaciones que se relacionan directamente con la enfermedad, que les impide realizar ciertas actividades y que incluso ha interferido con sus habilidades motrices; mientras que para los supervivientes, la afectación se

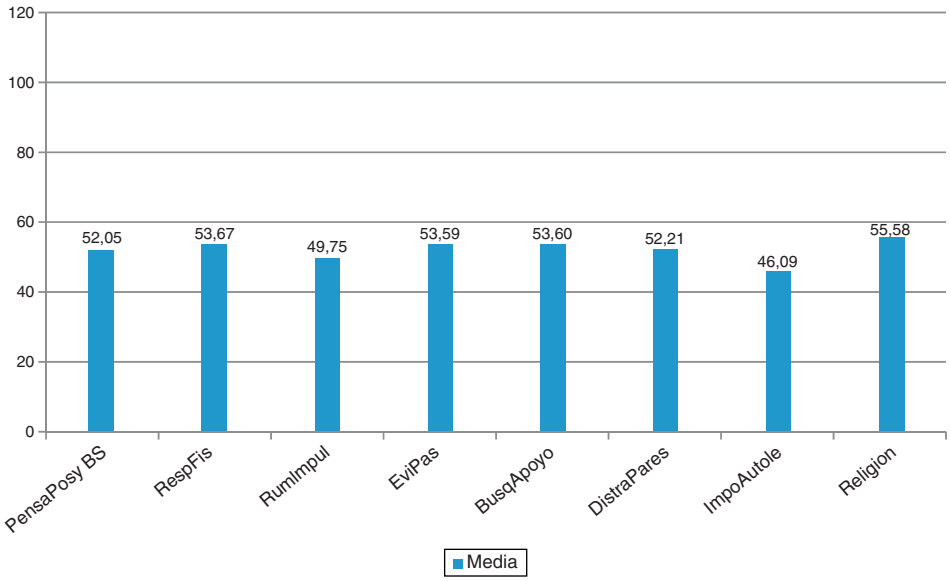

Figura 1 Puntuaciones medias de las estrategias de afrontamiento.

relacionaba con los efectos secundarios y cómo estos siguen impactando en su funcionamiento en su vida cotidiana.

El análisis de discurso de la entrevista semiestructurada muestra que:

Un 87% de los participantes ha dejado de realizar una actividad de su agrado a partir del diagnóstico de cáncer, y ante la pregunta de qué actividades les gusta llevar a cabo, siguen evocando aquellas que de momento no pueden realizar por impedimento físico. Esto les genera sentimientos de tristeza, enojo y desesperación.

Un 70% no asiste a la escuela, 10 de ellos desde hace más de un año. Lo anterior se relaciona con lo obtenido en el CA-A 3 donde el área de Funcionamiento social con respecto a la escuela mostró un deterioro moderado. Esta situación no es propia de los adolescentes en tratamiento, sino también en los adolescentes en remisión quienes

Tabla 1 Análisis PedsQL

Factor	Puntuaciones y medias	Casos destacables	
Calidad de vida total	Puntuación máxima: 76 Puntuaciones entre 8 y 63. Media: 31.17 Desviación estándar: 13.14	4 casos (17%) con puntuaciones menores a 18	6 casos (26%) muestran deterioro moderado 4 casos (17%) muestran deterioro significativo
1.- Malestar emocional y cognitivo	Puntuación máxima: 16 Puntuaciones entre 1 y 16 Media: 6.83 DE: 3.53	11 casos (48%) muestran deterioro moderado 2 casos (9%) muestran deterioro significativo	
2.- Funcionamiento emocional	Puntuación máxima: 20 Puntuaciones entre 0 y 18 Media: 7.65 DE: 3.98	10 casos (43%) con deterioro moderado 3 casos (13%) con deterioro significativo	
3.- Funcionamiento físico	Puntuación máxima: 12 Puntuaciones entre 0 y 12 Media: 6.48 DE: 3.57	11 casos (48%) muestran deterioro moderado 1 caso (4%) muestra deterioro significativo	
4.- Funcionamiento social con respecto a la escuela	Puntuación máxima: 20 Puntuaciones entre 0 y 16 Media: 5.91 DE: 4.26	7 casos (30%) reportan deterioro moderado 4 casos (17%) reportan un deterioro significativo	
5.- Funcionamiento físico en relación con la autonomía	Puntuación máxima: 8 Puntuaciones entre 0 y 8 Media: 4.30 DE: 2.42	6 casos (26%) reportan deterioro moderado 4 casos (17%) reportan deterioro significativo	

muestran un deseo por retomar sus estudios pero no manifiestan iniciativa o planificación para realizarlo. Dicha situación es un dato importante a atender; ya que la no asistencia a la escuela no solo implica un retraso en el desarrollo académico, sino también un distanciamiento con amigos y con la vida social en general.

Se analizaron 78 relaciones psicoafectivas dentro de la familia. Se observa que la mayoría son favorables, son relaciones de confianza y cercanía (60%); dichas relaciones se identificaron en su mayoría con la madre; mientras que la figura paterna no se reportó con frecuencia o se informó como relación lejana o conflictiva.

Los pares desempeñan un rol importante en la vida del adolescente; el 74% de los adolescentes reportaron amistades tanto en el entorno oncológico como en el de sus lugares de origen; se observa que las amistades en su lugar de origen son caracterizadas por momentos de ocio y diversión, sin embargo con las amistades del entorno oncológico se identifica además del ocio, la posibilidad de hablar de la enfermedad y se definen como relaciones de confianza.

Al indagar sobre el momento de su diagnóstico, el 61% de los jóvenes relató un proceso largo con visitas a múltiples hospitales y diagnósticos erróneos, lo que refleja la dificultad de un diagnóstico temprano. En cuanto al tratamiento, el 70% identifican alguna complicación o efecto secundario debido al tratamiento recibido que actualmente afecta su forma de vida.

Se indagó sobre la relación de los adolescentes con sus médicos oncólogos; un 52% reportan una relación cordial; un 31% una relación cercana y de confianza; y un 17% identifican la relación con el médico como mala y distante.

En cuanto a la toma de decisiones, un 78% reportan ser partícipes en la toma de decisiones en cuanto a su tratamiento y a su cuerpo; el resto mencionan que las decisiones las toman los padres y los médicos.

Al indagar sobre la percepción de su experiencia con el cáncer, el 17% habla del cáncer en términos médicos; el 26% refiere el malestar que representa el cáncer en su vida y continúan presentando cuestionamientos como el ¿por qué a mí?; el 35% habla del cáncer como una experiencia solo para valientes y es vista como una lucha continua; el 22% puede identificar ganancias o aspectos positivos del proceso vivido, dando un significado a su experiencia. Un 87% identifica algún aprendizaje obtenido durante la experiencia vivida con el cáncer.

En cuanto al plan de vida de los participantes; un 87% saben a lo que les gustaría dedicarse en un futuro; de los cuales un 40% mencionaron profesiones relacionadas con el ámbito de la salud. Un 13% refiere no tener planes a futuro; en estos participantes se identificaron 2 situaciones importantes, por un lado una postura de no querer planear debido al temor al futuro y una segunda postura que muestra la necesidad de disfrutar y hacer lo que no se hizo durante el proceso oncológico. El 78% de los participantes tienen pensado formar una familia, solo 3 de ellos mencionaron la adopción.

No se observaron diferencias en la calidad de vida reportada en las diferentes fases del proceso oncológico, encontrando así deterioro significativo tanto en chicos en tratamiento como en chicos en vigilancia o recaída.

Tras el análisis de los resultados de ambas variables, no se observa una relación entre un determinado estilo de afrontamiento y el reporte de una alta o baja calidad de vida en este grupo de adolescentes con cáncer.

Cada fase del proceso oncológico muestra variabilidad en las mediciones de estas 2 variables. Lo anterior muestra que el proceso de ajuste no va de la mano con el tiempo transcurrido dentro del proceso oncológico, sino con una suma de factores personales, sociales y ambientales.

Discusión

Los resultados obtenidos concuerdan con estudios previos[5], donde no se observa una correlación concluyente entre la calidad de vida y el estilo de afrontamiento.

De acuerdo con la hipótesis planteada, los resultados muestran que la afectación en la calidad de vida se reflejó tanto en los y las participantes en tratamiento como en aquellos en remisión o recaída. Lo anterior refleja que la calidad de vida es un aspecto multidimensional, en el que se involucran diversos factores por lo que su medición requiere de un estudio amplio en las diversas áreas de la vida del individuo.

La afectación en las áreas de Malestar emocional y cognitivo así como Funcionamiento emocional podrían reflejar dificultad en los y las adolescentes para la identificación, validez, manejo y/o expresión emocional.

Los y las participantes reportaron afectación en su Funcionamiento físico, resultado que concuerda con estudios previos[7–10], donde se observa que a pesar de estar en fase de remisión, los y las jóvenes siguen reportando dificultades en actividades físicas debido a efectos secundarios del tratamiento. Relacionado a ello, se encuentra la imposibilidad de realizar algunas o muchas de las actividades placenteras, por lo que se sugiere trabajar con ellos sus posibilidades y la búsqueda de nuevas actividades placenteras para compensar las que de momento no pueden realizar fomentando recursos como la innovación y la creatividad.

En cuanto al estilo de afrontamiento, a diferencia de del estudio de Torres[16], donde los adolescentes supervivientes de cáncer reportan un uso mayor de estrategias de afrontamiento comprometidas, con el estudio se concordó con lo reportado en estudios previos[14,15], donde se observa un uso combinado de estrategias de afrontamiento comprometido y evitativo en los y las adolescentes con cáncer a lo largo del proceso oncológico. Esto nos muestra que, al contrario de la hipótesis planteada, los adolescentes en tratamiento no muestran una tendencia hacia estrategias de tipo evitativas.

Tal como lo mencionan Reynolds et al.[17], la religión o espiritualidad se muestra como uno de los recursos del que los adolescentes se valen para afrontar su proceso oncológico; haciendo uso de la fe como medio de adaptación. La alta frecuencia en esta estrategia puede relacionarse con la cultura católica propia de México. A lo largo del trabajo con estos jóvenes, estos hacían constante referencia a Dios como un ser en el que se apoyan y en el cual confían su futuro.

Concordando con Woodgate[18], los resultados obtenidos en el estudio de este grupo de adolescentes muestran que las redes psicoafectivas son un punto de apoyo clave en el proceso oncológico; el apoyo y soporte percibido les ayuda a comprender las situaciones, a buscar soluciones y a sentirse mejor emocionalmente.

Se observa que muchos de los chicos mantienen contacto con sus amigos de sus lugares de origen; sin embargo también se evidencia la dificultad que hay para verlos y convivir durante su proceso oncológico. Dado lo anterior, se sugiere promover y fortalecer las amistades dentro del ambiente oncológico con la finalidad de que los jóvenes continúen conviviendo y creciendo con chicos de su edad, con quienes puedan platicar incluso de su enfermedad de una forma horizontal.

En cuanto a la resignificación de la experiencia con el cáncer, la mayoría de los adolescentes reportaron una adquisición de aprendizaje y cambios en su persona o entorno; manifiestan la experiencia con el cáncer como una experiencia de lucha, una experiencia con buenos y malos momentos que implica un proceso de madurez. De acuerdo con las observaciones de Warner y Hauser[19], este proceso se refiere a una estrategia de afrontamiento que refleja una construcción de un significado, que ayuda al paciente a dar un sentido a su proceso oncológico.

La incertidumbre hacia el futuro mencionada por Albritton y Bleyer[12], y Servitzoglou et al.[11] no solo se reflejó en los adolescentes supervivientes, sino también en los pacientes. Se observó que estos adolescentes muestran incertidumbre en cuanto a cómo van a lograr sus objetivos; tienen metas planteadas, sin embargo hay duda de si podrán realizarlas; también hubo casos que mencionaban estar enfocados en la enfermedad, mostrando que no se dan la oportunidad de planear, debido a temor al futuro. Dado lo anterior, es importante trabajar con ellos la validación de los temores que no les están permitiendo planear a futuro, que validen el temor de la recaída, el temor de la muerte, el temor de no lograr lo que desean.

Como limitaciones de este estudio se encuentra que el grupo es reducido por lo que los resultados no pueden generalizarse y se requiere hacer una evaluación en un grupo mayor para conocer con más precisión el comportamiento de estas 2 variables.

En este estudio se hizo uso de la forma general PedsQL ya que se realizó una estandarización para la población mexicana. Para futuras investigaciones es importante hacer una estandarización del PedsQL cáncer, ya que este puede brindar mayor información sobre las características propias del proceso oncológico. El uso de ambos podría brindar una visión más amplia.

El estudio aporta información valiosa mediante el análisis cualitativo; sin embargo, es importante desarrollar instrumentos estandarizados en la población mexicana que permitan evaluar diversas áreas de la vida en los y las adolescentes con cáncer que tomen en cuenta las características propias de su etapa de desarrollo y de la enfermedad, y de esta forma poder presentar datos estadísticamente significativos y generalizables.

Conclusiones

Dados los resultados obtenidos, se concluye que la calidad de vida del adolescente con cáncer ya sea en tratamiento, recidiva o remisión, muestra deterioro en diversas áreas del funcionamiento del individuo. No se observó relación directa con el estilo de afrontamiento utilizado, lo cual refleja que el concepto de calidad de vida es multidimensional, por lo que su medición es compleja y requiere de un análisis minucioso de diversas áreas de la vida del adolescente.

Los y las adolescentes con cáncer hacen uso de estrategias de afrontamiento de tipo comprometido y evitativo. No hay diferencia entre los y las adolescentes en tratamiento y remisión.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

Anexo A. Entrevista

1. Cuéntame un poco de ti, dime ¿qué actividades te gusta hacer?
2. ¿Qué tan seguido realizas estas actividades?
3. ¿Has dejado de realizar alguna de estas actividades?
4. ¿Asistes a la escuela?
5. ¿Te gusta o te gustaba ir a la escuela?
6. ¿Has regresado a la escuela?
7. ¿Cómo te sentiste al volver?
8. ¿Con quién vives?
9. ¿Qué tal te llevas con tu familia?
10. ¿En quienes te apoyas en momentos difíciles?
11. ¿Tienes amigos?
12. ¿Cada cuánto los ves y qué hacen juntos?
13. ¿Les has platicado a tus amigos sobre tu enfermedad?
14. ¿Desde cuándo estas aquí en Casa de la Amistad?
15. ¿Cuál es tu diagnóstico?
16. ¿Qué tratamiento recibes?
17. ¿Cómo es y cómo te sientes con tu tratamiento?
18. ¿Qué tal te llevas con tu médico?
19. A lo largo de tu proceso, ¿has tomado decisiones sobre tu tratamiento o sobre ti mismo?
20. ¿Tus papás han respetado estas decisiones?
21. ¿Has presentado alguna complicación secundaria, debido al tratamiento?
22. Hoy en día, ¿qué puedes decir sobre tu experiencia con el cáncer?
23. ¿Crees que has aprendido o cambiado algo en ti, en este proceso?
24. ¿Has pensado a qué te gustaría dedicarte cuando seas grande?
25. ¿Tienes alguna meta a cumplir?
26. ¿Qué necesitas para cumplir esta meta?

Referencias

1. SINAVE/DGE/SALUD. Perfil epidemiológico de cáncer en niños y adolescentes en México. 2011: 15-155 [consultado 10 Nov 2012]. Disponible en: http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/plantilla/publicaciones2011.html.
2. Avendaño MMJ, Barra AE. Autoeficacia. Apoyo social y calidad de vida en adolescentes con enfermedades crónicas. Rev Ter Psicol. 2008;26:165–72.
3. Abrams AN, Hazen EP, Penson RT. Psychosocial issues in adolescents with cancer. Cancer Treat Rev. 2007;33:622–30.
4. Aresca L, Birgin D, Blum S, et al. Psicooncología. Buenos Aires, Argentina: Lugar; 2004.
5. Urzúa MA, Jarne EA. Calidad de vida y estilos de afrontamiento en personas con patologías crónicas. R Interam Psicol. 2008;42:151–60.

6. Martín-Ortiz JD, Sánchez MJ, Sierra JC. Evaluación de calidad de vida en pacientes con cáncer: una revisión. Revista Colombiana de Psicología. 2005;14:34–45.
7. Enskär K, von Essen L. Prevalence of aspects of distress, coping, support and care among adolescents and young adults undergoing and being off cancer treatment. Eur J Oncol Nurs. 2007;11:400–8.
8. Castellano C, Blasco T, Oller A, Pérez-Campdepadrós M, Sánchez de Toledo J, Capdevila L. Calidad de vida en adolescentes supervivientes de cáncer infantojuvenil. Med Clin (Barc). 2009;133:783–6.
9. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Late toxicity in survivors from adolescent cancers. Cancer Treat Rev. 2007;33: 656–63.
10. López-Ibor B. Aspectos médicos, psicológicos y sociales del cáncer infantil. Psicooncología. 2009;6:281–4.
11. Servitzoglou M, Papadatou D, Tsiantis I, Vasilatou-Kosmidis H. Quality of life of adolescent and young adult survivors of childhood cancer. J Pediatr Nurs. 2009;24:415–22.
12. Albritton K, Bleyer WA. The management of cancer in the older adolescent. Eur J Cancer. 2003;39:2584–99.
13. Engvall G, Cernvall M, Larsson G, von Essen L, Mattsson E. Cancer during adolescence: Negative and positive consequences reported three and four years after diagnosis. PLoS One. 2011;6:1–5.
14. Kameny RR, Bearison DJ. Cancer narratives of adolescents and young adults: A quantitative and qualitative analysis. Child Health Care. 2002;31:143–73.
15. Ahadi H, Delavar A, Rostami AM. Comparing coping styles in cancer patients and healthy subjects. Procedia-Social and Behavioral Sciences. 2014;116:3467–70.
16. Torres LA. Estrategias de afrontamiento en supervivientes al cáncer pediátrico [tesis de licenciatura]. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2007.
17. Reynolds N, Mrug S, Guion K. Spiritual coping and psychosocial adjustment of adolescents with chronic illness: The role of cognitive attributions, age, and disease group. J Adolesc Health. 2013;52:559–65.
18. Woodgate RL. The importance of being there: Perspectives of social support by adolescents with cancer. J Pediatr Oncol Nurs. 2006;23:122–34.
19. Warner DE, Hauser ST. Unique considerations when treating adolescents with chronic illness. En: OĎonohue W, Woodward T L (eds). Behavioral approaches to chronic disease in adolescence. A guide to integrative care. New York, USA: Springer; 2009; p. 15-28.
20. Villaruel RMB. Programa de intervención para el manejo de pacientes de leucemia aguda [tesis doctoral]. México: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Psicología;; 2006.

Gaceta Mexicana de Oncología. 2016;**15(1)**:10–15

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA
www.elsevier.es/gamo

ARTÍCULO ORIGINAL

El factor de crecimiento epidérmico induce transición epitelio-mesénquima en cultivos primarios de cáncer de mama

Brizio Moreno-Jaime[a], José Esparza-López[b], Andrea Castro-Sánchez[b], Elizabeth Escobar-Arriaga[c], Heriberto Medina-Franco[d], Eucario León-Rodríguez[a] y María de Jesús Ibarra-Sánchez[b,*]

[a] *Unidad de Oncología Médica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México*
[b] *Unidad de Bioquímica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México*
[c] *Unidad de Oncología Médica, Hospital Ángeles Pedregal, México D.F., México*
[d] *Departamento de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México*

Recibido el 15 de octubre de 2015; aceptado el 14 de enero de 2016
Disponible en Internet el 8 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE
Cáncer de mama;
Factor de crecimiento epidérmico;
Transición epitelio-mesénquima

Resumen
Antecedentes: La transición epitelio-mesénquima (TEM) es un proceso biológico en el que células epiteliales inmóviles y polarizadas se convierten en células mesenquimales con capacidad de migración. Este proceso produce cambios en el citoesqueleto de las células, siendo la pérdida de E-cadherina y la adquisición de N-cadherina, uno de los principales cambios bioquímicos que se dan en la TEM. En este estudio investigamos el papel del factor de crecimiento epidérmico (EGF) sobre la TEM inducida en líneas celulares y cultivos primarios de cáncer de mama.
Métodos: Para este estudio se empleó la línea celular de cáncer de mama MCF-7 y los cultivos primarios MBCD25 y MBCDF. Se indujo la TEM mediante el tratamiento continuo con EGF. Se evaluó si las células habían sido inducidas a un fenotipo mesenquimatoso con EGF mediante la técnica de western blot, midiendo la fosforilación de STAT3, el nivel de STAT3, y la represión de los marcadores como E-cadherina, así como la expresión del factor de transcripción Snail.
Resultados: Nuestros resultados demuestran que el tratamiento con EGF induce la fosforilación de STAT3 sin cambios en sus niveles totales en células MBCDF, MBCD25 y MCF-7. Asimismo, el tratamiento con EGF por 5 días induce una TEM, que se demostró por la pérdida de E-cadherina y la expresión de Snail.

* Autor para correspondencia. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Avenida Vasco de Quiroga No.15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan C.P.14080, México D.F., México. Teléfono fijo: 5554870900; extensiones 2606 o 2254, fax: +54851760, Celular: 5547666748.
Correo electrónico: mary.ibarra@mail.mcgill.ca (M.d.J. Ibarra-Sánchez).

http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.02.003
1665-9201/© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Conclusión: En los cultivos primarios MBCD25 y MBCDF, así como en la línea celular MCF-7, el EGF es capaz de inducir TEM y en consecuencia producir un fenotipo más agresivo de las células de cáncer de mama.
© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

KEYWORDS
Breast cancer;
Epidermal growth factor;
Epithelial-mesenchymal transition

Epidermal growth factor induces epithelial-mesenchymal transition in primary breast cancer cell cultures

Abstract
Background: Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a biological process where immobile and polarised epithelial cells acquire mesenchymal characteristics with high migration. This process produces changes in the cytoskeleton of the tumour cells, with the loss of E-cadherin and the acquisition of N-cadherin being the main biochemical changes of the EMT. This study investigates the role of epidermal growth factor (EGF) on the EMT induction in breast cancer cell lines and primary cultures.
Methods: MCF-7 cell line and the primary cultures MBCDF and MBCD25 were used in this study. EMT was induced by continuous EGF treatment. Mesenchymal EGF-induced phenotype was evaluated by Western blot of the following markers: pSTAT3, STAT3, repression of E-cadherin, and expression of Snail.
Results: Our results demonstrate that EGF treatment induced STAT3 phosphorylation without changes in STAT3 in MBCDF, MBCD25 and MCF-7. Additionally, EGF treatment induced EMT, as shown by the loss of E-cadherin and Snail expression after 5 days.
Conclusion: EGF was able to induce EMT in primary breast cancer cell cultures, MBCDF, MBCD25, as well as MCF-7 cell line. These results suggest that EGF produces a putative aggressive phenotype.
© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

En México, desde el 2006, el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de muerte en mujeres por neoplasias malignas, desplazando de esta posición al cáncer cérvico-uterino. De acuerdo a las estadísticas de GLOBOCAN, aproximadamente el 60% de los casos se diagnostica en etapas avanzadas, para el año 2030, 24,326 mujeres serán diagnosticadas con cáncer de mama en México y 9,778 morirán debido a esta enfermedad[1,2]. Mediante ensayos genéticos el cáncer de mama ha sido clasificado en al menos 4 subtipos moleculares: luminal A, se caracteriza por la presencia de receptores estrogénicos (RE) y de progesterona (RP), ausencia de sobreexpresión de HER2 y un índice de proliferación Ki67 < 14%, se presenta en aproximadamente el 40% de los casos, estas pacientes por lo general tienen un buen pronóstico con una razón de riesgo para muerte de 1.16 (IC 95%: 0.47-2.85). Luminal B con un 20% de los casos y un pronóstico intermedio, se caracteriza por RE+, RP+, HER2− y Ki67 > 14% o cualquier Ki67 y HER2 sobreexpresado. Los catalogados como HER2 positivos con RE y RP negativos representan entre 10-15% de los casos y se considera de mal pronóstico. Basaloide, con una frecuencia del 15-20%, RE−, RP−, HER2−, expresión alta de Ki67, EGFR+, citoqueratina 5/6, 14 y 17 positivas, este último con un pronóstico desfavorable con una razón de riesgo para muerte de 12.41 (IC 95%: 5.82-26.49)[3,4]. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, la recurrencia y la formación de metástasis son la principal causa de muerte en las pacientes con cáncer de mama. Los mecanismos responsables de la invasión y metástasis no están completamente entendidos; sin embargo, está claro que los carcinomas derivados de tejidos epiteliales progresan a grados patológicos más avanzados de malignidad con una invasión local y metástasis a distancia más frecuentemente[4,5].

La metástasis es un proceso de múltiples etapas que pueden ser clasificadas en al menos 5 pasos secuenciales: 1) El desprendimiento y la migración de las células tumorales al tejido adyacente, 2) la invasión de las células tumorales en el torrente sanguíneo y el tejido linfático (intravasación), 3) la supervivencia en la circulación (resistencia a la anoikis), 4) la invasión y la penetración de las células tumorales fuera de la circulación sanguínea y linfática (extravasación) y 5) la colonización, proliferación y neovascularización de las células tumorales en sitios distantes[6]. En el fenómeno complejo de la diseminación de las células tumorales, uno de los primeros eventos importantes es la pérdida de la mayoría de las características epiteliales, a través de cambios drásticos en el citoesqueleto. Esta serie de eventos se conoce como transición epitelio-mesénquima (TEM), el cual es un proceso en el que las células epiteliales sufren cambios bioquímicos para transformarse en células mesenquimatosas, se pierden

las uniones intercelulares y por lo tanto se vuelven alargadas y no polarizadas, lo que les permite moverse a través de la matriz extracelular, con lo cual generan un nuevo tejido con una polaridad diferente al epitelio que le dio origen[7,8]. La TEM no es un proceso exclusivo de las células tumorales, se ha descrito en 3 diferentes escenarios biológicos: la TEM tipo 1 está involucrada en la implantación del embrión, la embriogénesis y la organogénesis. La TEM tipo 2 está asociada a la cicatrización de heridas, regeneración tisular y fibrosis en órganos como el riñón; y la TEM tipo 3 es la que se encuentra implicada en la tumorigénesis, explicando la progresión de un carcinoma *in situ* a uno invasivo[9], también se ha asociado con la resistencia a la apoptosis y a fármacos de quimioterapia[10]. El papel de la TEM en cáncer ya está bien establecido, y se asume que es un componente indispensable para la metástasis[11]. Una vez que las células tumorales alcanzaron el sitio de metástasis distante, retoman el fenotipo del tumor primario a través de un proceso llamado transición mesénquima-epitelio. Por lo tanto, los pasos de la TEM parecen ser reversibles, indicando la existencia de componentes dinámicos en la progresión tumoral[12].

Se han descrito diversos marcadores implicados en la TEM; uno de los más estudiados es la disminución de la expresión de E-cadherina, proteína involucrada en uniones célula-célula, la cual baja sus niveles al mínimo, con un intercambio por N-cadherina. Existen otros marcadores que son regulados positivamente en la TEM como son: la vimentina, fibronectina, actina de músculo liso; factores de transcripción como Snail, Twist, Slug y ZEB; además de factores de crecimiento como el factor derivado de plaquetas (PDGF, del inglés, platelet-derived growth factor)[13–16]. Otras moléculas de adhesión célula-célula como las claudinas 3, 4, 7, α-catenina, γ-catenina y ocludinas son reguladas negativamente en células con fenotipo mesenquimatoso[14,16]. La pérdida de E-cadherina es uno de los marcadores principales de la TEM y cabe hacer notar que el gen de *e-cadherina* no sufre deleciones o mutaciones, solo se han encontrado cambios epigenéticos y transcripcionales que silencian la expresión de E-cadherina, lo cual le permite reexpresarse tanto en el tumor primario como en metástasis[17]. La TEM es un proceso dinámico que es activado por diversos estímulos del microambiente tumoral que incluyen factores de crecimiento, interacciones célula tumoral-estroma e hipoxia[18]. Dentro de las señales que activan la TEM se encuentran factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante β, el factor de crecimiento de los hepatocitos, el factor de crecimiento de fibroblastos, los factores de crecimiento similares a la insulina 1 y 2 y el factor de crecimiento epidérmico (EGF, del inglés epidermal growth factor)[19].

Existe evidencia acerca de un supuesto papel del EGF y su receptor (EGFR) en procesos de metástasis en diferentes tumores[20–22]. La unión de EGF a su receptor induce diversas vías de señalización como son la activación de la proteína cinasa C-delta, las cinasas activadas por mitógenos, y fosfolipasa C-γ; estas vías facilitan la migración celular[23,24]. También se ha demostrado que la activación de EGFR induce la producción de metaloproteinasa 9, posiblemente a través de la vía de PI3K, que conduce a la migración celular[25,26]. Se ha demostrado que el tratamiento crónico con EGF en diversas líneas celulares de cáncer de mama, de pulmón de células no pequeñas y de próstata induce una regulación negativa de la E-cadherina y de las uniones de adhesión célula-célula[27,28]. La hiperactivación de EGFR también ha sido reportada en múltiples tumores como el de colon, mama, próstata, cabeza y cuello[29]. En modelos murinos de cáncer de mama *in situ*, se ha demostrado que la sobreexpresión de EGFR es suficiente para inducir la transformación celular de un epitelio mamario normal y puede volverse metastásico una vez que terminaron la TEM, la cual depende de la habilidad de EGFR de fosforilar al transductor de señales y activador de transcripción 3 (STAT3, del inglés, signal transducer and activator of transcription 3)[30]. Por otra parte, está ampliamente demostrado que el EGF induce la pérdida de E-cadherina en diversas líneas celulares de tumores de ovario, pulmón, y cabeza y cuello[28,31–35].

Investigaciones recientes han establecido que STAT3 se encuentra constitutivamente activado en diversos tipos de cáncer y que desempeña un papel importante tanto en el desarrollo del tumor como en la metástasis[36]. STAT3 es un factor de transcripción que originalmente fue descrito como un transductor que llevaba las señales desde los receptores en la membrana de las células hasta el núcleo[36]. STAT3 se encuentra latente en el citoplasma y es activado mediante fosforilación en el residuo de tirosina 705 (Y705), lo que induce su dimerización y posterior translocación al núcleo, donde se une a secuencias específicas del ADN, con la consecuente transcripción de sus genes blanco[36,37]. La fosforilación de STAT3 está mediada por diversos receptores con actividad de tirosina cinasa intrínseca como son EGFR, VEGFR y PDGFR, y algunas cinasa de tirosina no receptores como c-Src, Abl; y receptores de citocinas como el IL-6R, el cual se encuentra asociado con la subunidad gp130 que está unida con las cinasas Janus, siendo esta última la que lleva a cabo la fosforilación de STAT3[36,38]. La activación constitutiva de STAT3 es necesaria para mantener el fenotipo transformado en la mayoría de los tumores de mama, ovario, próstata, páncreas, tiroides, cabeza y cuello, melanoma, carcinoma hepático, renal, mieloma, linfomas y leucemias[39]. Se ha demostrado que STAT3 participa activamente en diversos procesos biológicos como es la proliferación celular, la migración, la angiogénesis, la invasión y la metástasis[36]. En años recientes, se ha visto que STAT3 es un importante inductor de la TEM mediada por factores como la IL-6 y el EGF[32,34,40–42]. Una de la principales funciones de STAT3 en la TEM es inducir la transcripción de los factores de transcripción (Snail, Slug, Twist, Zeb1/2) necesarios para la represión de los marcadores epiteliales como la E-cadherina y la inducción de los marcadores mesenquimales como la vimentina y la N-cadherina[40].

Como ya se ha mencionado anteriormente, la metástasis es una de las principales causas de muerte de las pacientes con cáncer de mama, por lo cual, en los últimos años se ha intensificado la investigación acerca de los mecanismos de señalización de la TEM; un mejor entendimiento de este proceso permitirá el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que puedan inhibir la transformación celular y el proceso de metástasis. Es de particular importancia reconocer el contexto fisiológico y la naturaleza dinámica del proceso de TEM para el desarrollo de nuevos fármacos que interfieran con esta.

Conocer los mecanismos moleculares responsables de la TEM permitirá tener posibles blancos terapéuticos que puedan inhibir dicho proceso; este es un abordaje atractivo que

podría inhibir el crecimiento tumoral, reducir las metástasis y atenuar la resistencia a fármacos. Por lo cual, en el presente trabajo se estudió el papel del EGF sobre la TEM en un modelo de cultivos primarios de cáncer de mama (MBCDF y MBCD25) y la línea celular MCF-7, donde se estableció un modelo TEM inducida por EGF. Se midieron los efectos sobre la expresión de E-cadherina y el factor de transcripción Snail. Los resultados demuestran que en cultivos primarios y en la línea MCF-7 se induce la pérdida de E-cadherina.

Materiales y métodos

Reactivos

El EFG fue obtenido de PeproTech (RockyHill, NJ, EE. UU.). Se utilizaron los anticuerpos primarios contra E-cadherina, tubulina, p-STAT3 (Tyr705) y STAT3 de Santa Cruz Biotechnology (Santa Cruz Biotechnology, CA, EE. UU.), anti-Snail de Cell Signalling Technology (Cambridge, MA, EE. UU:). Anticuerpo secundario antirratón o antirconejo se adquirieron de Jackson ImmunoResearch (West Grove, PA, EE: UU.).

Cultivo celular

La línea celular humana MCF-7 se obtuvo de la ATCC®. Se utilizaron los cultivos primarios de cáncer de mama MBCDF y MBCD25 obtenidas a partir de biopsias de pacientes con cáncer de mama del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (protocolo aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, ref. 1549, BQO-008-06/9-1). Todos los cultivos fueron mantenidos en medio RPMI-1640 suplementado con un 10% de suero fetal bovino, antibiótico y antimicótico (Invitrogen Corporation, Camarillo, CA, EE. UU.) a 37 °C en una atmósfera humidificada con un 5% de CO_2.

Estimulación celular

Para los ensayos de fosforilación de STAT3, las células MBCDF, MBCD25 y MCF-7 se sembraron a una densidad de 35,000 células/cm^2 en platos de cultivo de 60 mm mantenidas en medio RPMI-1640 suplementado con un 0.1% de suero fetal bovino durante 24 h, las células se estimularon con EGF 10 ng/ml por los siguientes tiempos: 0, 5, 15, 30 y 60 min. Para los ensayos de inducción de TEM, las células MBCD25, MBCDF y MCF-7 se sembraron a una densidad de 150,000 células/plato de cultivo de 60 mm (Corning®) y se estimularon con EFG 10 ng/ml, al día 3 se readicionó EGF a la misma concentración. Se obtuvieron botones celulares los días 0, 1, 3 y 5.

Ensayo de inmunoblot (western blot)

Las células fueron lisadas en un buffer que contiene HEPES 50 mM (pH 7.4), EDTA 1 mM, NaCl 250 mM, nonidato P-40 1%, NaF 10 mM, vanadato de sodio 1 mM e inhibidores de proteasas (Complete, EDTA-free, Roche, Mannheim, Germany).; 25 μg de proteína se sometieron a electroforesis en geles de poliacrilamida desnaturalizante (SDS-PAGE) y fueron transferidos a membrana Immobilon-P PVDF (Millipore Corp. Bedford, MA, EE. UU.). Las membranas fueron bloqueadas durante 60 min con leche al 5% en PBS-Tween 0.05%. Posteriormente fueron incubadas con los correspondientes anticuerpos primarios tubulina, pSTAT3, STAT3, E-cadherina y Snail durante toda la noche a 4 °C en agitación. Al día siguiente se incubaron por 60 min con el anticuerpo secundario conjugado a HRP. La señal fue visualizada mediante quimioluminiscencia utilizando el kit Super Signal West Pico (Thermo, Rockford, IL, EE. UU.) y se expuso a una película radiográfica (Kodak, Rochester, NY, EE. UU.).

Resultados

El factor de crecimiento epidérmico induce fosforilación de STAT3 en la Y705 en células de cáncer de mama

Se ha demostrado que la unión del EGF a su receptor induce la activación de STAT3[40]. Para analizar si la estimulación con EGF induce la activación de STAT3 en células de cáncer de mama, estimulamos las células MBCDF, MBCD25 y MCF7 con este factor. La fosforilación de STAT3 (Y705) fue analizada por western blot (fig. 1). Nuestros resultados muestran que el tratamiento con EGF indujo la fosforilación de STAT3 con respecto al tiempo. Las células MBCDF, MBCD25 tienen un pico de activación a los 5 min, mientras que en las MCF-7 se observó el máximo de activación a los 15 min (fig. 1, panel superior). El tratamiento con EGF a estos tiempos no provocó cambios en la cantidad de STAT3 total (fig. 1, panel medio).

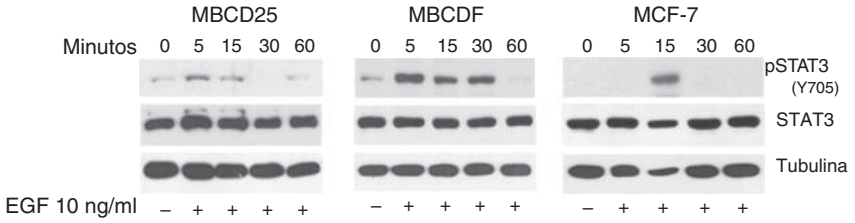

Figura 1 EGF induce fosforilación de STAT3 en las células de cáncer de mama MBCDF, MBCD25 y MCF-7. Las células de cáncer de mama MBCD25, MBCDF, y MCF-7 se trataron con EGF 10 ng/ml a los tiempos 0, 5, 15, 30 y 60 min. Se realizó western blot para analizar la fosforilación de pSTAT3 (Y705) usando anticuerpos fosfoespecíficos (panel superior). La cantidad total de STAT3 se analizó usando un anticuerpo anti-STAT3 (panel medio). Se utilizó un anticuerpo anti α-tubulina como control de carga de la proteína total (panel inferior).

Se utilizó un anticuerpo anti α-tubulina como control de carga (fig. 1, panel inferior). Estos resultados demuestran que la cinética de fosforilación de STAT3 (Y705) inducida por EGF es diferente para cada una de las células de cáncer de mama con un intervalo de 5-15 min tanto en cultivos primarios como en líneas celulares de cáncer de mama.

El factor de crecimiento epidérmico induce transición epitelio-mesénquima *in vitro* en células de cáncer de mama

Una vez que demostramos que EGF fosforila a STAT3 en las células de cáncer de mama, analizamos si el tratamiento con EGF induce la TEM en las células MBCD25 y MBCDF. La TEM fue evaluada como la pérdida de E-cadherina mediante western blot. Nuestros resultados muestran que el tratamiento continuo con EGF por 5 días indujo una disminución de la expresión de E-cadherina con respecto al tiempo de tratamiento, siendo indetectable por este método al día 5. (fig. 2A, panel superior izquierdo y derecho). Un anticuerpo anti α-tubulina se utilizó como control de carga (fig. 2A, panel inferior izquierdo y derecho). Se realizó un experimento similar con la línea celular MCF-7, en el cual también se observa la pérdida de E-cadherina al día 5 (fig. 2B, panel superior). En estas células también se analizó el comportamiento del factor de transcripción Snail, el cual aumentó su expresión con respecto al tiempo de tratamiento con EGF (fig. 2B, panel medio). La α-tubulina se usó como control de carga (fig. 2B, panel inferior). Estos resultados muestran que el tratamiento con EGF induce la pérdida de E-cadherina en las células de cáncer de mama, por lo cual se considera que realizaron la TEM. Esto se ve mejor sustentado en las células MCF-7 en donde, además de la pérdida de E-cadherina mediada por EGF, hay un incremento de Snail que es el encargado de reprimir la expresión de E-cadherina.

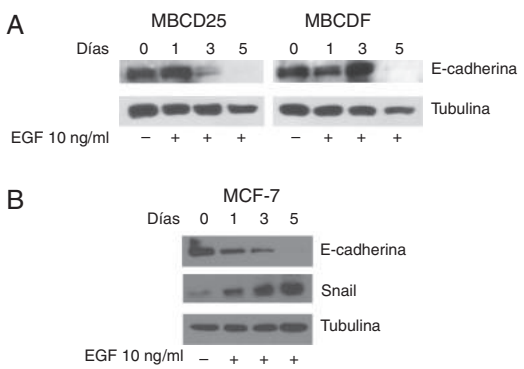

Figura 2 EGF induce la pérdida de expresión de E-cadherina y aumento de la expresión de Snail en células MBCDF, MBCD25 y MCF-7. A. Las células de cáncer de mama MBCD25 y MBCDF se trataron con EGF 10 ng/ml a los días 0 y 3. Se realizó western blot para analizar la expresión de E-cadherina (panel superior). Un anticuerpo anti α-tubulina fue utilizado como control de carga de la proteína total (panel inferior). B. La línea celular MCF-7 se trató con EGF 10 ng/ml los días 0 y 3. Se realizó western blot para analizar la expresión de E-cadherina (panel superior) así como para analizar la expresión de Snail (panel medio). El anticuerpo anti-α-tubulina fue utilizado como control de carga de la proteína total (panel inferior).

Discusión y conclusiones

En el presente trabajo estudiamos el papel del EGF sobre la TEM en líneas celulares y cultivos primarios de cáncer de mama. En primer lugar analizamos la activación de STAT3 mediada por EGF en células de cáncer de mama MBCD25, MBCDF y MCF-7. Nuestros datos mostraron que en las células de cáncer de mama STAT3 se activa con cinéticas diferentes para cada tipo de cultivo celular utilizado. Posteriormente, en el mismo panel de células se estudió la inhibición de la expresión de E-cadherina, así como la inducción del factor de transcripción Snail mediada por EGF. Los resultados mostraron que el EGF induce la pérdida de E-cadherina con un concomitante aumento de Snail, lo que indica que las células se indujeron a una TEM.

La TEM se caracteriza por cambios bioquímicos en el citoesqueleto de las células y uno de los principales marcadores de la TEM es la pérdida de E-cadherina, un marcador epitelial, que funciona para mantener la adhesión célula-célula en los tejidos epiteliales. Una vez que las células perdieron la E-cadherina, este es un evento que indica que las células experimentaron una TEM. En nuestro modelo, el EGF induce una pérdida de E-cadherina como ya está previamente reportado tanto para el cáncer de mama como para otros tipos de cáncer[28,31–35]. La pérdida de E-cadherina está mediada por una acción represora de factores de transcripción como Snail, Twist y Slug, los cuales son inducidos por la acción de STAT3[40,42]. En nuestro sistema, Snail incrementó sus niveles por acción de EGF, y como ya habíamos demostrado, el EGF activó a STAT3, lo cual probablemente indujo la transcripción de Snail y este a su vez reprimió la expresión de E-cadherina. Estos resultados indican que el EGF induce un fenotipo más agresivo en cultivos primarios y líneas celulares de cáncer de mama. Los datos del presente trabajo implican que en el microambiente tumoral del cáncer de mama con presencia de EGF se puede inducir la TEM, lo que se traduciría en un mayor potencial de metástasis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136:E359–86.
2. Chavarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Liedke PE, et al. Breast cancer in Mexico: A growing challenge to health and the health system. Lancet Oncol. 2012;13:e335–43.
3. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. Mol Oncol. 2011;5:5–23.
4. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J CLin Oncol. 2012;30:1796–804.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. Cell. 2011;144:646–74.
6. Talmadge JE, Fidler IJ. AACR centennial series: The biology of cancer metastasis: historical perspective. Cancer Res. 2010;70:5649–69.

7. Nantajit D, Lin D, Li JJ. The network of epithelial-mesenchymal transition: Potential new targets for tumor resistance. J Cancer Res Clin Oncol. 2015;141:1697–713.
8. Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. Nat Rev Mol Cell Biol. 2006;7:131–42.
9. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. J Clin Invest. 2009;119:1420–8.
10. Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: Parallels between normal development and tumor progression. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2010;15:117–34.
11. Christiansen JJ, Rajasekaran AK. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis. Cancer Res. 2006;66:8319–26.
12. Hugo H, Ackland ML, Blick T, et al. Epithelial–mesenchymal and mesenchymal–epithelial transitions in carcinoma progression. J Cell Physiol. 2007;213:374–83.
13. Sethi S, Macoska J, Chen W, Sarkar FH. Molecular signature of epithelial-mesenchymal transition (EMT) in human prostate cancer bone metastasis. Am J Transl Res. 2010;3:90–9.
14. Gurzu S, Turdean S, Kovecsi A, Contac AO, Jung I. Epithelial-mesenchymal, mesenchymal-epithelial, and endothelial-mesenchymal transitions in malignant tumors: An update. World J Clin Cases. 2015;3:393–404.
15. Wu ZQ, Li XY, Hu CY, Ford M, Kleer CG, Weiss SJ. Canonical Wnt signaling regulates Slug activity and links epithelial-mesenchymal transition with epigenetic Breast Cancer 1. Early Onset (BRCA1) repression. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109:16654–9.
16. Rito M, Schmitt F, Pinto AE, Andre S. Fibromatosis-like metaplastic carcinoma of the breast has a claudin-low immunohistochemical phenotype. Virchows Arch. 2014;465:185–91.
17. Yates CC, Shepard CR, Stolz DB, Wells A. Co-culturing human prostate carcinoma cells with hepatocytes leads to increased expression of E-cadherin. Br J Cancer. 2007;96:1246–52.
18. Wang Y, Zhou BP. Epithelial-mesenchymal transition—A hallmark of breast cancer metastasis. Cancer Hallm. 2013;1:38–49.
19. Foroni C, Broggini M, Generali D, Damia G. Epithelial–mesenchymal transition and breast cancer: Role, molecular mechanisms and clinical impact. Cancer Treat Rev. 2012;38: 689–97.
20. Verbeek BS, Adriaansen-Slot SS, Vroom TM, Beckers T, Rijksen G. Overexpression of EGFR and c-erbB2 causes enhanced cell migration in human breast cancer cells and NIH3T3 fibroblasts. FEBS Lett. 1998;425:145–50.
21. Matsuo M, Sakurai H, Saiki I. ZD1839, a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, shows antimetastatic activity using a hepatocellular carcinoma model. Mol Cancer Ther. 2003;2:557–61.
22. Weber KL, Doucet M, Price JE, Baker C, Kim SJ, Fidler IJ. Blockade of epidermal growth factor receptor signaling leads to inhibition of renal cell carcinoma growth in the bone of nude mice. Cancer Res. 2003;63:2940–7.
23. Kruger JS, Reddy KB. Distinct mechanisms mediate the initial and sustained phases of cell migration in epidermal growth factor receptor-overexpressing cells. Mol Cancer Res. 2003;1:801–9.
24. Thomas SM, Coppelli FM, Wells A, et al. Epidermal growth factor receptor-stimulated activation of phospholipase Cgamma-1 promotes invasion of head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Res. 2003;63:5629–35.
25. Ellerbroek SM, Halbleib JM, Benavidez M, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase activity in epidermal growth factor-stimulated matrix metalloproteinase-9 production and cell surface association. Cancer Res. 2001;61:1855–61.
26. Kondapaka SB, Fridman R, Reddy KB. Epidermal growth factor and amphiregulin up-regulate matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in human breast cancer cells. Int J Cancer. 1997;70:722–6.
27. Lu Z, Ghosh S, Wang Z, Hunter T. Downregulation of caveolin-1 function by EGF leads to the loss of E-cadherin, increased transcriptional activity of beta-catenin, and enhanced tumor cell invasion. Cancer Cell. 2003;4:499–515.
28. Ackland ML, Newgreen DF, Fridman M, et al. Epidermal growth factor-induced epithelio-mesenchymal transition in human breast carcinoma cells. Lab Invest. 2003;83:435–48.
29. Normanno N, de Luca A, Bianco C, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. Gene. 2006;366:2–16.
30. Wendt MK, Smith JA, Schiemann WP. Transforming growth factor-beta-induced epithelial-mesenchymal transition facilitates epidermal growth factor-dependent breast cancer progression. Oncogene. 2010;29:6485–98.
31. Nickel A, Stadler SC. Role of epigenetic mechanisms in epithelial-to-mesenchymal transition of breast cancer cells. Transl Res. 2015;165:126–42.
32. Lo HW, Hsu SC, Xia W, et al. Epidermal growth factor receptor cooperates with signal transducer and activator of transcription 3 to induce epithelial-mesenchymal transition in cancer cells via up-regulation of TWIST gene expression. Cancer Res. 2007;67:9066–76.
33. Davis FM, Azimi I, Faville RA, et al. Induction of epithelial-mesenchymal transition (EMT) in breast cancer cells is calcium signal dependent. Oncogene. 2014;33:2307–16.
34. Yue P, Zhang X, Paladino D, et al. Hyperactive EGF receptor. Jaks and Stat3 signaling promote enhanced colony-forming ability, motility and migration of cisplatin-resistant ovarian cancer cells. Oncogene. 2012;31:2309–22.
35. Scheel C, Eaton EN, Li SH, et al. Paracrine and autocrine signals induce and maintain mesenchymal and stem cell states in the breast. Cell. 2011;145:926–40.
36. Kamran MZ, Patil P, Gude RP. Role of STAT3 in cancer metastasis and translational advances. BioMed Res Int. 2013:421821, 2013.
37. Akira S, Nishio Y, Inoue M, et al. Molecular cloning of APRF, a novel IFN-stimulated gene factor 3 p91-related transcription factor involved in the gp130-mediated signaling pathway. Cell. 1994;77:63–71.
38. You L, Wang Z, Li H, et al. The role of STAT3 in autophagy. Autophagy. 2015;11:729–39.
39. Bromberg JF, Wrzeszczynska MH, Devgan G, et al. Stat3 as an oncogene. Cell. 1999;98:295–303.
40. Wendt MK, Balanis N, Carlin CR, Schiemann WP. STAT3 and epithelial-mesenchymal transitions in carcinomas. Jak-Stat. 2014;3:e28975.
41. Sullivan NJ, Sasser AK, Axel AE, et al. Interleukin-6 induces an epithelial-mesenchymal transition phenotype in human breast cancer cells. Oncogene. 2009;28:2940–7.
42. Colomiere M, Ward AC, Riley C, et al. Cross talk of signals between EGFR and IL-6R through JAK2/STAT3 mediate epithelial-mesenchymal transition in ovarian carcinomas. Br J Cancer. 2009;100:134–44.

Gaceta Mexicana de Oncología. 2016;**15(1)**:16–21

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.elsevier.es/gamo

ARTÍCULO ORIGINAL

Disminución de mortalidad en hemopatías malignas con un nuevo método de acondicionamiento para trasplante alogénico mieloablativo

Eucario León Rodríguez* y Mónica M. Rivera Franco

Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Recibido el 27 de noviembre de 2015; aceptado el 14 de enero de 2016
Disponible en Internet el 22 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE
Alogénico;
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas;
Acondicionamiento;
BUCY 2

Resumen

Introducción: El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) es el tratamiento de elección para diversas hemopatías malignas. Sin embargo, la morbimortalidad asociada al procedimiento limita su uso.

Objetivos: Describir la supervivencia de pacientes adultos mexicanos sometidos a un TACPH utilizando BUCY 2 reducido.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectivo de octubre de 1999 a diciembre del 2014. Se evaluaron las características clínicas, la mortalidad asociada a trasplante, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global (SG) de 35 pacientes sometidos a TACPH con este nuevo método de acondicionamiento.

Resultados: Se incluyó a 35 pacientes sometidos a TACPH, de donador relacionado HLA idéntico, acondicionados con BUCY 2 reducido, con una mediana de edad de 33 años (rango 16-49). El 60% de los pacientes fueron hombres. El diagnóstico más frecuente fue: síndrome mielodisplásico 14 pacientes (40%), leucemia mieloide crónica 9 pacientes (25.7%), leucemias agudas 10 pacientes (23.5%) y hemoglobinuria paroxística 2 pacientes (5.7%). La mediana de células CD34+ transfundidas fue de 2.04×10^6/kg. La mediana de recuperación de neutrófilos y plaquetas fue de 21 y 18 días, respectivamente. La toxicidad más frecuente fue mucositis (91.4%). La mortalidad relacionada al trasplante fue del 5.7% y la SG a 5 años fue del 72.5%.

Conclusiones: El método de acondicionamiento BUCY2 reducido conserva un efecto citotóxico que permite erradicar la clona maligna y lograr el injerto con mínima morbimortalidad, representando una mejor alternativa para el TACPH.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

* Autor para correspondencia: Vasco de Quiroga 15, Belisario Domínguez Sección XVI, Tlalpan, C.P. 14080, México, D.F.
Teléfono: (55) 5487-0900, ext. 2254/55, celular: (55) 1798-6570.
Correo electrónico: eucarios@hotmail.com (E. León Rodríguez).

http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.02.002
1665-9201/© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

KEYWORDS
Allogeneic;
Haematopoietic stem cell transplantation;
Conditioning regimen;
BUCY 2

Decreased mortality in haematological malignancies with a new conditioning method for stem cell transplantation

Abstract
Introduction: Allogeneic stem cell transplantation (ASCT) is the ideal treatment for haematological malignancies. However, the morbidity and mortality associated with the procedure limit its use.
Objectives: To describe clinical characteristics, toxicity, and survival of adult Mexican patients undergoing ASCT using busulfan with a reduced dose of cyclophosphamide (BUCY 2) as a conditioning method.
Methods: A prospective cohort study was conducted from October 1999 to December 2014, by performing an analysis of clinical characteristics, complications, and survival of 35 patients using this conditioning regimen.
Results: The study included 35 patients undergoing ASCT with reduced BUCY 2. All of them had an HLA-matched related donor, with a median age of 33 years (range 16-49), and 60% were male. The patients had the following underlying diseases: myelodysplastic syndrome in 14 patients (40%), chronic myeloid leukaemia in 9 (25.7%), acute leukaemia in 10 (23.5%), and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in 2 (5.7%). The median of transfused CD34+cells was 2.04×10^6/kg. The median time to neutrophil and platelet recovery was 21 and 18 days, respectively. The most common toxicity was mucositis (91.4%). Transplant related mortality was 5.7%, and 5-year overall survival was 72.5%.
Conclusions: The conditioning method described earlier preserves a cytotoxic effect allowing eradication of the malignant clone, and achieving a graft with acceptable toxicity, and low transplant related mortality, representing a good alternative for ASCT.
© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) es actualmente el tratamiento de elección para diversas enfermedades hematológicas malignas y no malignas. Desafortunadamente, este procedimiento, además de ser costoso, se asocia a una elevada mortalidad (del 25 al 35%)[1,2] y a complicaciones tardías causadas directa o indirectamente por el acondicionamiento[3].

Dado que durante las primeras 2 décadas del programa de trasplante de CPH en nuestro centro se observó una elevada morbimortalidad (50%), en los últimos 12 años decidimos implementar un nuevo método de TACPH en hemopatías malignas, diferente del método estándar que se había utilizado hasta entonces. Este consistió en reducir las dosis del esquema de acondicionamiento estándar BUCY 2, que denominamos BUCY 2 reducido. En este estudio se presentan los resultados obtenidos utilizando este acondicionamiento para TACPH en pacientes adultos tratados en nuestra institución.

Material y métodos

Se incluyó de manera prospectiva a 35 pacientes que contaban con donador familiar HLA idéntico, tratados de octubre de 1999 a diciembre del 2014.

Obtención de células progenitoras hematopoyéticas y régimen de acondicionamiento

La obtención de CPH se realizó mediante aspiración múltiple de crestas ilíacas, en quirófano y bajo bloqueo espinal. El donador recibió factor estimulador de colonias de granulocitos (10 μg/kg/día), 3 a 5 días previos a la aspiración.

Las dosis del esquema de BUCY reducido fueron: busulfán 12 mg/kg, dividido en 4 días (3 mg/kg/día, en −7, −6, −5, −4), ciclofosfamida 80 mg/kg dividido en 2 días (40 mg/kg/día, en −3 y −2). La profilaxis para enfermedad injerto contra huésped (EICH) fue a base de ciclosporina A (CyA) y metotrexato (MTX). El MTX se administró por vía IV a dosis de 15 mg/m^2 el día + 3, y 10 mg/m^2 los días + 6 y + 11. La CyA se administró por vía IV a dosis de 1.5 mg/kg cada 12 h, iniciando desde el día −1 y ajustándose de acuerdo con los niveles séricos (200-300 ng/μl) hasta 2005; posteriormente la CyA se administró por vía oral (VO) a dosis de 10 mg/kg el día −1 y 5 mg/kg a partir del día 0, ajustándose la dosis de acuerdo con los niveles séricos. La CyA se mantuvo hasta los 4 meses postrasplante y después se redujo semanalmente (10%) hasta su suspensión, a menos que hubiera desarrollo de EICH. Se utilizaron los criterios de los institutos nacionales de salud (NIH) de Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU.) para evaluar la gravedad de la EICH aguda y crónica[4-6].

Profilaxis infecciosa

La profilaxis para infecciones consistió en: ciprofloxacina (500 mg c/12 h, VO) y aciclovir (250 mg c/8 h, IV), que se administraron desde el inicio del acondicionamiento. Se administró anfotericina B a dosis de 0.2 mg/kg cada 24 h a partir del día en que la cuenta de neutrófilos totales fue de < 500/μL. Posterior al injerto de la médula ósea (MO) trasplantada, se realizó la determinación semanal de antigenemia para citomegalovirus, mediante cultivos rápidos para detectar leucocitos con la proteína pp65(+), suspendiéndose esta determinación al cuarto mes postrasplante si no había desarrollo de infección. En caso de positivización, se inició tratamiento con ganciclovir a dosis de 5 mg/kg IV cada 12 h por 14 días. Una vez resuelto el episodio de infección, se continuaba con la determinación de antigenemia (cada 15 días) hasta el primer año postrasplante.

Definiciones operacionales

Se determinó prospectivamente la morbilidad del trasplante mediante la evaluación de la toxicidad de acuerdo con los criterios de los NIH (CTCAE v4.0)[7]. La mortalidad asociada al trasplante se definió como muerte relacionada al acondicionamiento, a la aplasia postrasplante y/o a las infecciones que se presentaron hasta la recuperación de la inmunidad.

Se consideró injerto de neutrófilos al primero de 3 días consecutivos con una cuenta de granulocitos mayor de 0.5×10^9/L. El injerto de plaquetas se definió como una cuenta plaquetaria mayor de 20×10^9/L, por 3 días consecutivos, sin apoyo transfusional. Se definió falla del injerto a la incapacidad para lograr injerto de neutrófilos y plaquetas en los primeros 45 días postrasplante. De 1999 a 2002, se estableció el quimerismo sobre la base del grupo sanguíneo o cromosomas sexuales cuando había diferencia de género. Del 2002 al 2009, el quimerismo se determinó mediante microsatélites con 4 equipos de secuenciación, y a partir del 2010, y hasta la actualidad, el quimerismo se determina mediante polimorfismos de nucleótidos o single nucleotide polimorphism en tiempo real.

En pacientes con LGC, se realizó el seguimiento mediante citogenética y FISH para t9;22, y en algunos pacientes, además con reacción en cadena de la polimerasa para BCR/ABL.

Se obtuvo consentimiento por escrito de todos los pacientes previo a la realización del trasplante.

Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron mediante medianas e intervalos y las categóricas en frecuencias y proporciones. Se emplearon curvas de Kaplan-Meier para el cálculo de la supervivencia global, así como medidas de tendencia central para analizar las características de la población, la recuperación postrasplante (días de recuperación de neutrófilos, plaquetas) y días de hospitalización, utilizando el paquete estadístico SPSSv21.0.

Resultados

En el período de octubre de 1999 a diciembre del 2014 se realizaron 35 trasplantes alogénicos con MO estimulada con factor estimulante de colonias de granulocitos con esquema de acondicionamiento BUCY2 reducido.

La mediana de edad en el momento del TCPH fue de 33 años (intervalo 16-49); 21 hombres (60%) y 14 mujeres (40%). Los diagnósticos, en orden de frecuencia, fueron: síndrome mielodisplásico (SMD) 14 pacientes (40%), leucemia mieloide crónica (LMC) 9 pacientes (25.7%), leucemia linfoide aguda (LAL) 8 pacientes (22.8%), leucemia mieloide aguda (LAM) 2 pacientes (5.7%) y hemoglobinuria paroxística 2 pacientes (5.7%).

La mediana de células CD34+ transfundidas fue de 2.04×10^6/kg (rango 0.99-4.5×10^6/kg). Todos los pacientes injertaron. La mediana de recuperación de neutrófilos y plaquetas fue de 21 (rango de 14-31) y de 18 días (rango de 7-45), respectivamente. La mediana de hospitalización fue de 37 días (rango de 20-61).

El 94.2% ameritó transfusión de paquetes globulares (33 pacientes). La mediana de paquetes globulares transfundidos fue 4 (rango de 0-16). La mediana de aféresis plaquetarias transfundidas fue 7 (rango de 0-22).

En relación con la toxicidad asociada al esquema de acondicionamiento, todos los pacientes presentaron algún grado de toxicidad, en 17 pacientes (48.5%) se catalogó como grado III-IV. Un paciente (3.1%) presentó náusea grado III; un paciente (3.1%) presentó diarrea grado III; 32 pacientes (91.4%) presentaron mucositis, siendo de grado III-IV en 18 de ellos (51.4%); 5 pacientes (14.2%) presentaron toxicidad hepática grado III; ningún paciente presentó vómito o toxicidad renal grado III-IV; 2 pacientes (6.3%) desarrollaron enfermedad venooclusiva, que revirtió con manejo de soporte.

Con el tratamiento inmunosupresor, 8 pacientes (80%) presentaron respuesta completa y actualmente se encuentran sin tratamiento. De los 4 pacientes restantes, 2 continúan bajo tratamiento inmunosupresor, uno falleció por complicaciones y otro se perdió del seguimiento.

En 8 pacientes (25%) se documentó recaída de la enfermedad: 6 pacientes con diagnóstico de LGC, uno con diagnóstico de LAL y uno con diagnóstico de LAM. El manejo en 5 pacientes con LGC fue con infusión de linfocitos del donador, en 2 con un segundo TCPH alogénico y en uno con TCPH autólogo. En 5 pacientes (15.6%) se documentó rechazo del TCPH; todos recibieron tratamiento con bolos de metilprednisolona. En 4 pacientes (80%) se observó recuperación del injerto al 100% y un paciente (20%) presentó rechazo definitivo, por lo que fue sometido a un segundo TCPH alogénico.

Con una mediana de seguimiento de 53 meses (rango 5-149), 27 pacientes (77.1%) se encuentran vivos, 7 pacientes (20%) han fallecido y uno se perdió. La mortalidad asociada al trasplante fue del 5.7% (2 pacientes). La mortalidad a 30 días es del 0% y a 100 días es del 5.7%. De los 7 pacientes fallecidos, en 3 (8.5%) la causa fue recaída de la enfermedad, un paciente (2.8%) por infección en aplasia y 2 pacientes por complicaciones de quimioterapia de salvamento y otro por otras causas. En el último seguimiento, los 27 pacientes vivos se encuentran sin enfermedad clínica o citogenética.

La supervivencia global para todo el grupo a 5 años es del 72.5% (fig. 1). De acuerdo con el diagnóstico, la SG a 5 años fue del 92.8% en SMD, el 55.5% en LGC y el 57.1% en leucemia aguda. La supervivencia libre de enfermedad a

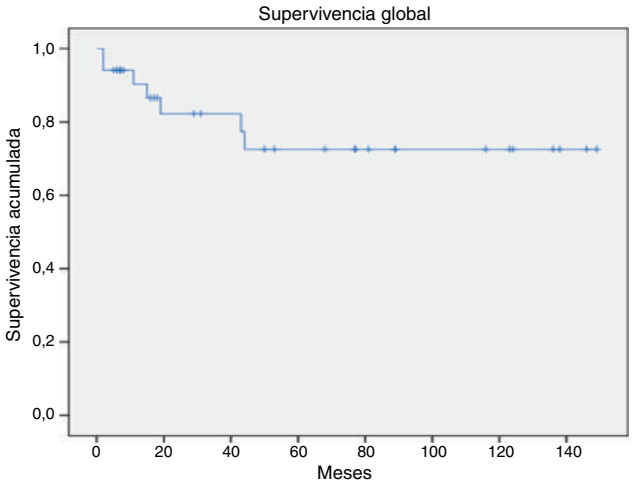

Figura 1 Supervivencia global a 5 años en pacientes con alotrasplante con MO estimulada y BUCY reducido (72.5%).

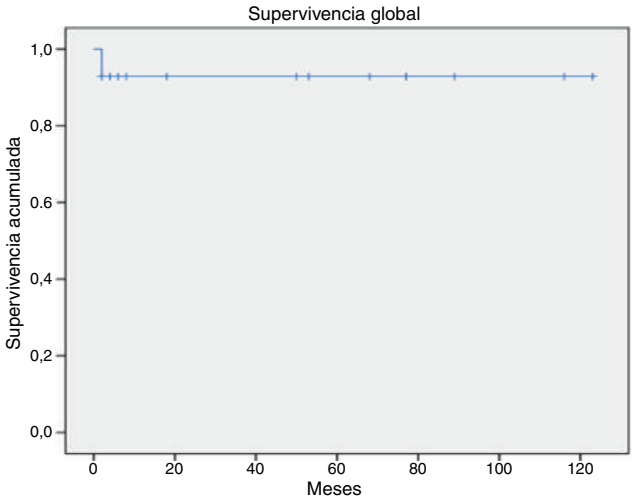

Figura 2 Supervivencia global a 5 años en pacientes con SMD y alotrasplante con MO estimulada y BUCY reducido (92.8%).

5 años para los SMD fue del 100%, para las leucemias agudas del 58.3% y del 53.3% para las LGC (figs. 2-6).

Discusión

Una de las limitantes principales para el uso generalizado de los TACPH es su elevada mortalidad (30-40%) y las complicaciones que potencialmente pueden condicionar complicaciones letales y deterioro de la calidad de vida.

Históricamente, se sabe que los pacientes que reciben progenitores hematopoyéticos de sangre periférica presentan complicaciones agudas que varían (dependiendo de la serie consultada) del 14 al 70%, probablemente asociada a la cantidad de linfocitos T alorreactivos contenidos en el inóculo[8]. Asimismo, la incidencia de complicaciones crónicas con el uso de sangre periférica ha sido mayor que en pacientes que reciben MO sin estimular[9].

Por estas razones, en años recientes han emergido nuevas estrategias terapéuticas que intentan reducir su morbimortalidad[10]. Desde el uso de progenitores obtenidos

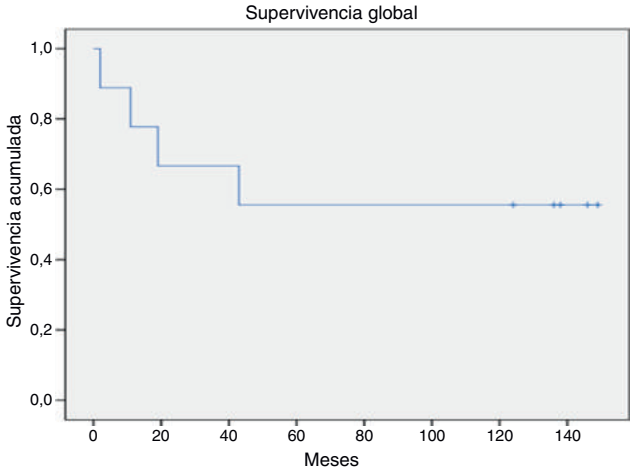

Figura 3 Supervivencia global a 5 años en pacientes con LGC y alotrasplante con MO estimulada y BUCY reducido (55.5%).

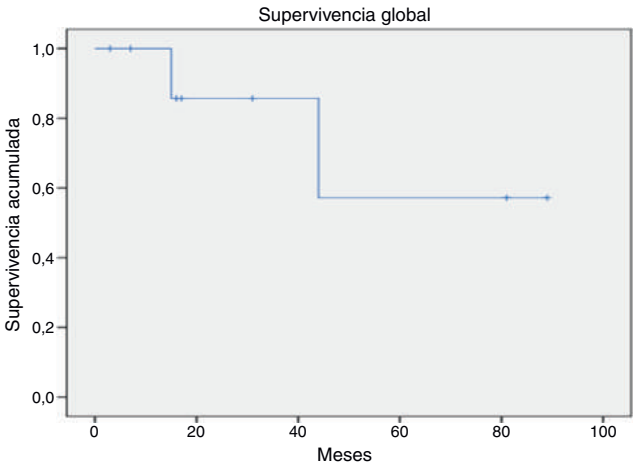

Figura 4 Supervivencia global a 5 años en pacientes con LA y alotrasplante con MO estimulada y BUCY reducido (57.1%).

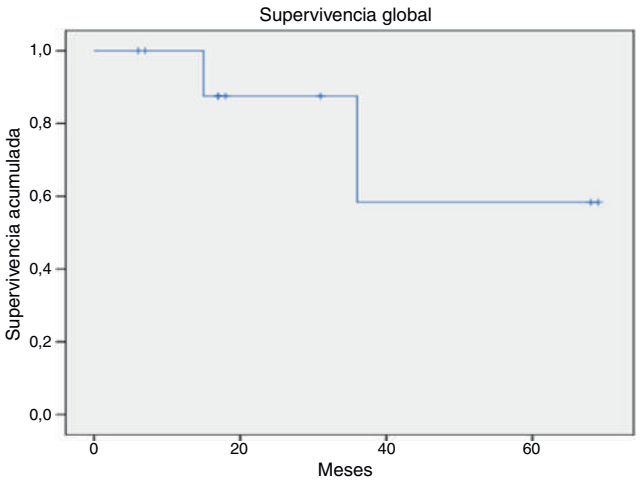

Figura 5 Supervivencia libre de enfermedad a 5 años en pacientes con LA y alotrasplante con MO estimulada y BUCY reducido (58.3%).

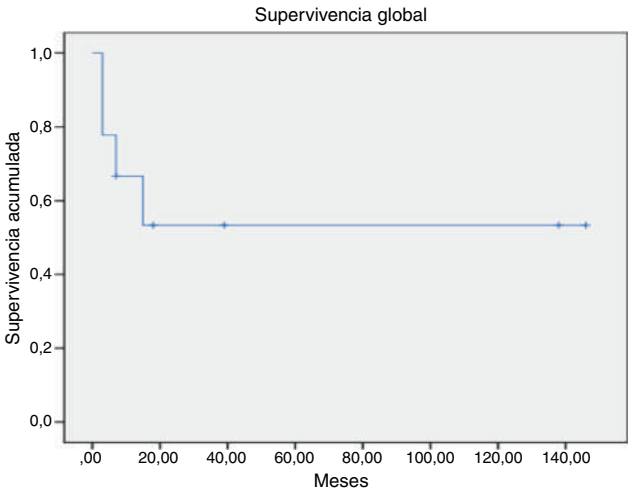

Figura 6 Supervivencia libre de enfermedad a 5 años en pacientes con LGC y alotrasplante con MO estimulada y BUCY reducido.

de MO, estimulación con factor estimulante de colonias, manipulación del injerto con depleción de linfocitos T y uso de potentes inmunosupresores como globulina antitimocito, alemtuzumab como parte del acondicionamiento pretrasplante, entre otras.

La utilización de regímenes pretrasplante menos intensivos, conocidos como acondicionamientos no mieloablativos o de intensidad reducida, tiene como objetivo primordial lograr el injerto de las CPH y la inducción de un efecto de injerto (médula trasplantada) contra malignidad (leucemia aguda, linfoma, mieloma múltiple, etc.) (ICM). Estos acondicionamientos están encaminados a proporcionar la inmunosupresión suficiente para permitir el injerto de las CPH del donador y el consecuente efecto de ICM. Este tipo de trasplantes ha mostrado una reducción de la mortalidad (10-20%), con supervivencias libres de enfermedad en leucemias agudas o crónicas de 52 a 56[11-13].

Dada la alta toxicidad y mortalidad asociada con el BUCY 2 estándar durante las primeras 2 décadas del programa de TACPH en nuestra institución, se decidió, a fines de 1999, intentar un nuevo método para reducir la mortalidad asociada al trasplante e incrementar la tasa de curación, con una estrategia diferente de la de los trasplantes no mieloablativos. Este método consiste, en la reducción de la dosis del esquema de acondicionamiento estándar del esquema BUCY 2 (25% de busulfán y 20% de ciclofosfamida), considerando que con esta reducción se conserva su capacidad mieloablativa, con reducción del daño tisular y, por consecuencia, de su toxicidad a diferentes niveles. Esto se traduciría en una reducción en la mortalidad, conservando su capacidad inmunosupresora para permitir el injerto de la médula trasplantada y el subsecuente efecto de ICM.

Por otro lado, en cuanto a la fuente de células progenitoras hematopoyéticas, se decidió utilizar MO estimulada con FEC (obtenida a través de punciones múltiples de ambas crestas ilíacas) en lugar de sangre periférica de donadores previamente estimulados con este factor, que es el método actualmente utilizado por la mayoría de los centros. A este respecto, estudios como el del grupo cooperativo americano[14] han mostrado que cuando se usa MO en comparación con sangre periférica, existe una ventaja de esta última en cuanto a velocidad de recuperación hematológica, Sin embargo, el estudio del grupo cooperativo francés[15], así como el metaanálisis publicado en 2001[16], muestran claramente que utilizar CPH de sangre periférica se asocia a un incremento en la frecuencia de EICH, tanto agudo como crónico, existiendo ventaja de la sangre periférica, en cuanto a supervivencia, únicamente en los pacientes con hemopatías en etapa avanzada (LGC en segunda fase crónica, fase acelerada o fase blástica, LAM o LAL refractarias o $\geq$ 2.ª remisión completa, mielofibrosis primaria). La decisión de utilizar MO estimulada con FEC se basó en diversos reportes que muestran que con esta medida se elimina la ventaja que tienen las CPH de sangre periférica en cuanto a la velocidad de recuperación hematológica, tanto en trasplantes autólogos[17] como alogénicos[18-20]. En el estudio de Li et al.[10], en el que se comparan diferentes fuentes de progenitores hematopoyéticos, incluida la MO estimulada, se demostró que con el uso de esta fuente hubo una disminución significativa de la incidencia de complicaciones como EICH, comparado con progenitores obtenidos de sangre periférica, sin incrementar la incidencia de recaída y favoreciendo también la supervivencia global comparada con MO sin estimular[21].

Nuestros resultados con la utilización de este régimen de acondicionamiento muestran una supervivencia a 5 años del 72.5%, una velocidad de injerto (21 días para los neutrófilos y 18 días para las plaquetas) similar a la publicada con el uso de CPH de sangre periférica, requerimientos transfusionales bajos tanto para paquete globular como para plaquetas, y una hospitalización corta. Lo más importante fue la reducción dramática en la mortalidad asociada al trasplante, que fue del 5.7%, lo que contrasta con los resultados que se obtienen con el esquema estándar (20-40% de mortalidad) y que son inferiores aun a lo obtenido con esquemas de intensidad reducida.

En cuanto a la morbilidad del esquema de acondicionamiento, en nuestra serie la principal toxicidad fue mucositis (grado II-III) en la mayoría de los casos, que resolvió con tratamiento de soporte, seguida de náuseas y vómito, que se controlaron con el uso de antieméticos durante el procedimiento del trasplante. La hepatotoxicidad se presentó en el 41.4% de los pacientes; sin embargo, esta fue transitoria, y es importante señalar que ninguna de las toxicidades mencionadas tuvo repercusión en la supervivencia global.

Otro hallazgo relevante fue la baja incidencia de EICH, tanto aguda como crónica (resultados no reportados), lo cual contrasta con lo reportado en los trasplantes convencionales[22]. La explicación de este hallazgo puede estar relacionada con la reducción de la dosis del esquema de acondicionamiento, que disminuiría el grado de daño tisular, uno de los mecanismos propuestos que inicia la cascada de eventos que culminan con el desarrollo de EICH, así como el uso de MO estimulada como fuente de CPH, tal como se ha reportado en diversos estudios que también han encontrado una baja frecuencia de EICH aguda con el uso de esta fuente de CPH[16,17].

En cuanto a la frecuencia de EICH crónica en nuestra serie, fue similar a la reportada en la literatura internacional e inclusive inferior, dependiendo del tipo de patología y de la serie consultada[18-21]. Una posible explicación para esta reducción de la EICH podría ser que la estimulación de

la MO con FEC ocasione una disminución tanto en el número como en la reactividad de la subpoblación de linfocitos que median la EICH. A este respecto, se ha demostrado que el número de células CD34 + infundidas utilizando MO estimulada es 9 veces menor que cuando se utilizan CPH de sangre periférica[22].

La alta tasa de recaída observada en los pacientes trasplantados por LGC se explicaría por una reducción tanto en el efecto de injerto contra huésped como el de injerto contra leucemia, por lo que esta fuente de CPH probablemente tenga su mayor aplicación en patologías en las que este efecto no sea de utilidad o de eficacia marginal (anemia aplásica, inmunodeficiencias, hemoglobinuria paroxística nocturna, LAL).

Conclusiones

Nuestros resultados muestran que el método de acondicionamiento BUCY 2 reducido desarrollado en nuestra institución tiene un efecto citotóxico e inmunosupresor que permite erradicar la clona maligna y, a la vez, lograr un adecuado injerto de la médula trasplantada con mínima morbimortalidad. Esto representa una nueva alternativa en el campo del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, que a largo plazo pudiera reducir los costos del trasplante, al disminuir las complicaciones potenciales asociadas e incrementar la supervivencia de los pacientes, lo cual beneficiaría a las instituciones gubernamentales que llevan a cabo este procedimiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Arai S, Klingemann HG. Hematopoietic stem cell transplantation: Bone marrow vs mobilized peripheral blood. Arch Med Res. 2003;34:545–53.
2. Stem Cell Trialists Collaborative Group. Allogenic peripheral blood stem cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: An individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. J Clin Oncol. 2005;23:5074–87.
3. Yi-Chang L, Chao-Sung C, Ta-Chih L, et al. Comparisons between allogeneic peripheral blood stem cell transplantation and allogeneic bone marrow transplantation in adult hematologic disease: a single center experience. Kaohsiung J Med Sci. 2003;19:541–8.
4. Vigorito A, Campregher P, Storer B, et al. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVDH. Blood. 2009;114:702–8.
5. Filipovich A. Diagnosis and manifestations of chronic graft-versus-host-disease. Best Pract Res Cl Ha. 2008;21:251–7.
6. Filipovich A, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft versus Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11:945–55.
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE version 4.0). U.S. Department of health and human services. National Institutes of Health (NIH).
8. Brown RA, Adjins D, Khoury H, et al. Long term follow up of high risk allogeneic peripheral-blood stem cell transplant recipients: Graft versus host disease and transplant related mortality. J Clin Oncol. 1999;17:806–12.
9. Storek J, Gooley T, Siadak M, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation may be associated with a high risk of chronic graft versus host disease. Blood. 1997;90: 4705–9.
10. Li Y, Jiang M, Xu C, et al. Granulocyte Colony-stimulating Factor-primed Bone Marrow: An excellent Stem Cell sobre for transplantation in Acute Myelocytic Leukemia and Chronic Myelocitic Leukemia. Chin Med J. 2015;128:20–4.
11. Ji S-Q, Chen H-R, Xun C-Q, et al. The effect of G-CSF-stimulated donor Marrow on engraftment and incidence of graft-versus-host disease in allogeneic bone marrow transplantation. Clin Transplant. 2001;15:317–23.
12. Serody JS, Sparks SD, Lin Y, et al. Comparison of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) mobilized peripheral blood progenitor cells and G-CSF stimulated bone marrow as a source of stem cells in HLA-Matched sibling transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2000;6:434–40.
13. Celalettin Ü, Arslan Ö, Beksaç M, et al. A retrospective comparison of allogeneic peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation results from a single center: A focus on the incidence of graft-vs.-host disease and relapse. Biol Blood Marrow Transplant. 1999;5:28–35.
14. Giralt S, Estey E, Albitar M, et al. Engrafment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: Harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. Blood. 1997;89:4531–6.
15. Giralth S, Cohen A, Mehra R, et al. Preliminary results of fludarabine/melphalan or 2CDA/melphalan as preparative regimens for allogeneic progenitor cell transplantation in poor candidates for conventional myeloablative conditioning. Blood. 1997;90 Suppl 1:1853.
16. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Non-myeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytorreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. Blood. 1998;91:756–63.
17. Besinger W, Martin P, Storer B, et al. Transplantation of bone marrow cells as compared with peripheral blood cells from HLA-identical relatives in patients with Hematologic cancers. N Engl J Med. 2001;344:175–81.
18. Blaise D, Kuentz M, Fortanier C, et al. Randomized trial of bone marrow versus lenogastrim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia; a report from the societé Francais de Greffe de moelle. JCO. 2000;18: 537–46.
19. Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, et al. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation: A meta-analysis. JCO. 2001;19:3685–91.
20. Damiani D, Fanin RF, Silvestri F, et al. Randomized trial of autologous filgrastim-primed bone marrow transplantation versus filgrastim mobilized peripheral blood stem cell transplantation in lymphoma patients. Blood. 1997;90:36–42.
21. Serody JS, Spark SD, Lin Y, et al. Comparison of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-mobilized peripheral blood progenitor cells and G-CSF-stimulated bone marrow as a source of stem cells in HLA-matched siblings transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2000;6:434–40.
22. Isola L, Scigliano E, Fruchtman S. Long-term follow-up after allogeneic granulocyte colony-stimulating factor-primed bone marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2000; 6:428–33.

Gaceta Mexicana de Oncología. 2016;**15(1)**:22–30

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA
www.elsevier.es/gamo

REVIEW ARTICLE

CD133 in breast cancer cells and in breast cancer stem cells as another target for immunotherapy

Luis Tume[a,b,*], Karen Paco[b], Roberto Ubidia-Incio[b], Jeel Moya[b]

[a] *Laboratorio de Biología Celular, Universidad Nacional de Piura, Piura, Perú*
[b] *Laboratorios de Investigación y Desarrollo, Departamento de Ciencias Celulares y Moleculares, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru*

Received 18 December 2015; accepted 14 January 2016
Available online 12 March 2016

KEYWORDS
CSCs;
CD133;
Breast cancer;
Immunotherapy

Abstract Breast cancer consists of a heterogeneous group of tumors with different features, biology and treatments. Cancer stem cells (CSCs) have been associated with an aggressive cellular behavior, resistance to chemotherapy and radiotherapy in many types of neoplasms, and a strong correlation between prominin-1 (CD133) expression in cancer stem cells from different types of cancer exist. A discussion is presented on recent immunotherapeutic strategies that target CD133 in breast CSCs. Furthermore, it is suggested that immunotherapy targeting CD133 breast CSCs and/or in combination with other current treatments result in a better outcome.
© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

PALABRAS CLAVE
Células madre del cáncer;
CD133;
Cáncer de mama;
Inmunoterapia

CD133 en células de cáncer de mama y en células madre del cáncer como otro blanco de la inmunoterapia

Resumen La neoplasia de mama consiste en un grupo heterogéneo de tumores con características, biología y tratamientos diferentes. Las células madre del cáncer se han asociado con un comportamiento agresivo celular, resistencia a la quimioterapia y la radioterapia en muchos tipos de tumores y existe una fuerte correlación en la expresión de prominin-1 (CD133) en las células madre de cáncer de diferentes tipos de cáncer. En este artículo se discuten las estrategias recientes de inmunoterapia que se dirigen a CD133 de las células madre cancerosas de mama. Además, mostramos que la inmunoterapia dirigida a CD133 y/o en combinación con otros tratamientos actuales podría tener un mejor resultado.
© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

* Corresponding author at: Av. Honorio Delgado, 430, San Martín de Porres, Lima 31, Peru.
E-mail address: luis.tume.f@upch.pe (L. Tume).

http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.01.003
1665-9201/© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introduction

Despite considerable advances in early detection, diagnosis, and treatment, breast cancer (BC) is the most frequently diagnosed cancer in women.[1] To date, there are many therapies that in its majority are non-specific toward cells that cause cancer, such as cancer stem cells. Considering that cancer cells escape to our immune detection, the new idea is to try to use the weapons of the immune system against these cancer cells. Immunotherapy is a fast advancing methodology involving one of two approaches: (1) Stimulating our own immune system to work harder or smarter to attack cancer cells and (2) Giving you immune system components, such as man-made immune system proteins.[2] Breast cancers express multiple putative tumor-associated antigens, such as human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) and Mucin 1 (MUC1), which have been the successful focus of vaccine development over the past decade, translating into tumor-specific immune responses and, in some cases, clinical benefit. These successes observed with novel immunotherapeutic strategies, such as immune checkpoint blockade and adoptive T-cell therapies in other malignancies, combined with other strategies have the potential to revolutionize the treatment of breast cancer, specially targeting cancer stem cells.[1,3,4]

CD133 or prominin-1, a five transmembrane domain cell-surface glycoprotein, initially associated with cholesterol and later described as a specific biomarker to select human hematopoietic progenitor cells. CD133 is recognized as an important biomarker to identify and isolate the specific cell subpopulation named ''cancer stem cells'' in many types of neoplasms including breast cancer. $CD133^+$ cells have stemness properties such as drug-resistance, self-renewal, differentiation ability; high proliferation (Fig. 1) and they are able also to form tumors in xenografts. These cells with $CD133^+$ are more resistant to radiation and standard chemotherapy than CD133(−) cells.[5,6] In this review we discussed CD133 in breast cancer stem cells and the current advances as a target of immunotherapy. Furthermore, we considered the possible combination of other anticancer therapies for a better outcome.

CD133 in triple-negative breast cancer

Triple-negative breast cancer (TNBC) to date is the breast neoplasia with highest risk, primarily affecting young women. Defined on the basis of immunohistochemistry, negative for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and HER2 (member of the epidermal growth factor receptor), it represent approximately 20% of all breast tumors with a considerable clinical relevance due to be resistant to conventional chemotherapy, poor prognosis and a significantly worse clinical outcome than other cancers.[7,8] Cantile et al.[9] suggest that this poor prognosis is probably due to a nuclear mislocalization of CD133, which normally shows membrane localization and more sporadically cytoplasmic localization. Furthermore as it is known that surface molecules, when are moving into the nucleus, can act as transcriptional regulators by interfering with molecular pathways directly connected to the proliferation and differentiation of tumor cells.

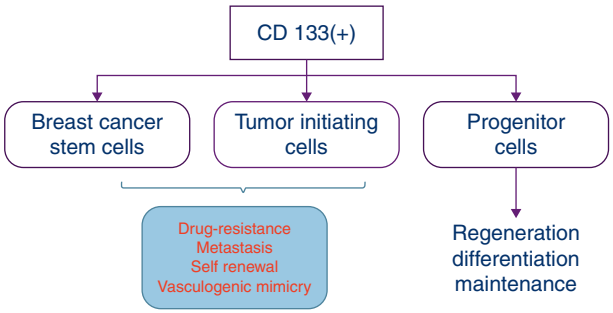

Figure 1 CD133 cells (breast cancer stem cells and tumor initiating cells) cause malignant while progenitor cells despite could have CD133 only are responsible of regeneration, differentiation and maintenance.

Low expression of CD133 characterizes cells with larger adhesion area, lower proliferation rate and reduced migration speed, indicative of a less undifferentiated phenotype. Conversely, when compared with high CD133 expression, the cells show higher invasive capability and increased expression of proteins involved in metastasis and drug-resistance of breast tumors.[10,11] For example, expression of signaling protein known as phospholipase Cβ2 (PLC-β2) correlates with the levels of CD133 and has a role in inducing the CD133high cells to CD133low cells conversion. This mean that, in TNBC cells, the de-regulation of PLC-β2 is responsible of the switch from an early to a mature tumoral phenotype also by reducing the expression of CD133.[7] However, Twist1 (transcription factor), which induced by hypoxia accelerate vasculogenic mimicry by increasing population of CD133(+) cells is responsible for the regrowth of TNBCs.[12]

Epigenetic changes (DNA methylation, acetylation, chromatin modification, microRNA, etc.) also have a correlation with CD133 in breast cancer stem cells (BCSCs) in TNBC, implicated in the progression and recurrence. Methylation regulates specific BCSC-related genes [CD44, CD133, CD24, MSH1 (Musashi-1), and ALDH1], epigenetic profile that can identify aggressive subtypes, such as TNBC.[13]

The primo vascular system (PVS)

The PVSs consider is distributed throughout the entire body. The system is composed of nodes storing many small cells and thin vessels branching out from the nodes. Inside the vessel there are multiple sub vessels. The PVS is found in and on most organs, including the brain, and interestingly inside some lymph and blood vessels. The PVS is normally difficult to visualize due to its semitransparent optical property and its small size. The diameter of primo vessels (PVs) is in the range of 20–50 μm and the size of a primo node (PN), 100–1000 μm. Its outermost layer is more porous than that of blood or lymph capillary vessels, and the nuclei of the PVS endothelial cells are rod shaped. Inside the fluid of PVS, there are cells presenting stem cell markers CD133, Oct4, and Nanog, which may imply that this system has a role in regeneration and potential relevance to breast cancer. According to results from an animal study using xenografts of various cancer types (lung, ovarian, skin, gastric cancer, and leukemia), as the tumor grows, the PVS is formed in a high density in the vicinity of the tumor. In addition, it was

shown that PVs connect the primary and secondary tumors and that cancer cells were transported via the PVs in an active manner.[2]

Breast cancer stem cells

Recently has emerged the concept of tumor control probability (TCP), formalism derived to compare various treatment regimens of radiation therapy, defined as the probability that given a prescribed dose of radiation, a tumor has been eradicated or controlled. In the traditional view of cancer, all cells share the ability to divide without limit and thus have the potential to generate a malignant tumor. However, a different approach arise considering a subpopulation of cells, the so-called cancer stem cells (CSCs), responsible for the initiation and maintenance of the tumor. A key implication of the CSC hypothesis is that these cells must be eradicated to achieve cures, thus is possible to define TCPs as the probability of eradicating CSCs for a given dose of radiation. A proteins expression profile, such as CD44high/CD24low/CD133(+), is often used as a biomarker to monitor CSCs enrichment. However, it is increasingly recognized that not all cells bearing this expression profile are necessarily CSCs, and in particular early generations of progenitor cells may share the same phenotype.[14,15] We need to take in account that CD133 expression is heterogeneous in different carcinomas but was strikingly hyperexpressed in a tubulolobular variant of breast cancer, generally with a good prognosis.[16] Moreover, CD133 along with epithelial mesenchymal transition proteins and N-cadherin it could be explained the metastatic events in breast cancer.[17,18]

The traditional view of cancer asserts that all cells in a malignant tumor are clonogenic, with genetic and epigenetic differences. The existence of CSCs has been firmly identified in leukaemia[19] and more recently in many solid tumors including breast cancer.[20] As few as ~200 cells of this CSCs populations are capable of generate tumors in animals, whereas the bulk of the tumor population is tumorigenic only when implanted at high numbers. Like their normal counterparts, the cancer stem cells have the ability to self-renew, driving tumorigenicity and possibly recurrence and metastasis, and have the ability to differentiate, generating the heterogeneity of the tumors. In these cells, cell surface and transmembrane proteins such as CD44, CD47, CD123, EpCAM (CD326), CD133, IGF receptor I, and proteins of the *Notch* and *Wnt* signaling pathways are expressed.[21,22] The presence of many of these proteins determine the heterogeneity of CSCs, a critical factor for use customized therapies. Mukhopadhyay et al.[23] studied the proportion of breast cancer cells expressing CD44(high) CD24(low/neg), ALDH1(+), CD49f (high), CD133(high), and CD34(high) differed, suggesting heterogeneity. However CSCs from breast cancer expressed only CD133 in high proportion in comparison to the other proteins.

When primary cultures of normal cells are cloned, three types of colony grow, called holoclones (derived from stem cells), meroclones (transit-amplifying cells) and paraclones (differentiated cells)[10] (Fig. 2). Holoclone cells are capable of forming more colonies on soft agar than meroclone cells and paraclone cells, suggesting that holoclone cells had higher self-renew potential and might harbors cancer stem cells (CSCs) subpopulation. Strikingly, holoclone display CD133(+) phenotype and formed vascular malformations (VM). In addition, holoclone acquire endothelial cell marker vascular endothelial-cadherin expression and upregulated matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 expression. The subpopulation with holoclone morphology, CD133(+) phenotype and CSCs characteristics might have the capacity of transdifferentiation and contributed to VM in triple negative breast cancer.[10,11]

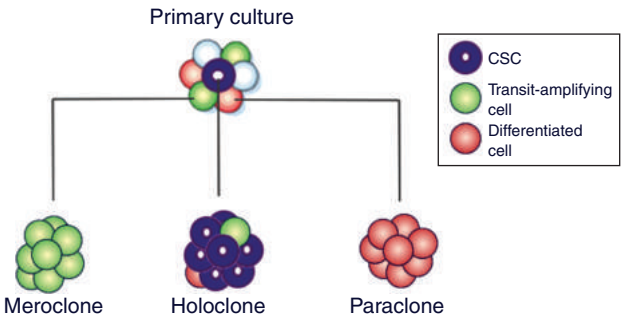

Figure 2 Types of colony derived from primary culture of breast cancer cells depending on the type of cell from which the colony is cloned.

Current models of stem cell biology assume that normal and neoplastic stem cells reside at the apices of hierarchies and differentiate into non-stem progeny in a unidirectional manner. Chaffer et al.[24] reported a subpopulation of basal-like human mammary epithelial cells that spontaneously could converted into stem-like cells. Moreover, oncogenic transformation enhances the spontaneous conversion, so that nonstem cancer cells give rise to cancer stem cell (CSC)-like cells in vitro and in vivo. These findings demonstrate that normal and CSC-like cells can arise de novo from more differentiated cell types and that hierarchical models of mammary stem cell biology should encompass bidirectional interconversions between stem and nonstem compartments.

Contradictory, others investigations demonstrated that also CD133(−) cells can show the same characteristics of those positive for $CD133^+$. Hence, some inconsistencies among published data on CD133 function can be ascribed to different causes questioning the main role as specific marker of cancer stem cells.[24] Indeed, it is still a matter of debate whether $CD133^+$ cells truly represent the ultimate tumorigenic population. However, the belief that CD133 may act as a universal marker of CSCs has been met with a high degree of controversy in the research community.[6] On the basis of the involvement of CSCs in tumorigenesis and treatment resistance, it is conceivable that only eradication of CSCs can lead to a cancer cure.[24,25]

Recently, Shi et al.[25] purified exosomes (family of bioactive vesicles that are secreted from various types of cell, including tumor cells) in 4T1 mouse breast cancer cells and mouse mammary gland epithelial cells with phenotype CD133(+). Exosomes derived from breast cancer cells have been demonstrated to perform important functions in tumor progression in vitro and in vivo. Exosome uptake by CD133+ and CD133-4T1 cells indicates that the proliferation of CD133+ cells increase and the apoptosis is suppressed.

Malignant papillary lesions are rare malignant tumors in the breast. Differentiation between benign or atypical

and malignant papillary lesions is difficult. Accordingly to Lin et al.[26] while the expression of CD133 in papillary carcinomas is significantly lower than in benign and atypical papillomas, CD133 expression in invasive carcinoma is significantly higher than that in papillary carcinomas. In infiltrating ductal carcinoma (IDC) tissues, CD133, CD44, and CD82 have positive relationship in this carcinoma especially in its expression in CSCs.[27]

Targeting breast cancer stem cells may improve cancer therapy. To immunologically target CSC phenotypes, innate immune responses to CSCs have been reported using Natural killer cells and γδ T cells. To target CSC specifically, in vitro CSC-primed T cells, CSC-based dendritic cell vaccine have demonstrated significant induction of anti-CSC immunity both in vivo in immunocompetent hosts and in vitro as evident by CSC reactivity of CSC vaccine-primed antibodies and T cells.[28] In addition, CD133 along with ALDH,[29] CD44 and HER2 have served as markers to isolate CSCs from a number of tumor types in animal models and human tumors. Therefore targeting CD133, others markers and elements involved in the CSC niche (myeloid-derived suppressor cells, and cytokines, immune checkpoint-PD1/PDL1)[30] may provide additional novel strategies to enhance the immunological targeting of CSCs.[28,31]

Diagnostic approach

Beyond its possible correlation with stemness of tumor cells, CD133 is considered as an important biomarker in breast cancer, since it correlates with tumor size, metastasis and clinical stage, and it could be used in diagnosis. Breast tumor cells have often already been disseminated from the primary site and can be detected in the bone marrow, where hematopoietic progenitor cells (HPCs) are also resident.[32,33]

In ductal breast carcinomas, epithelial specific antigen (ESA), one of the breast CSC markers, is an indicator of tumor recurrence, while GPR30 is associated with hormone receptors. Despite the correlation between GPR30 and the nuclear estrogen receptor, the expression in many patients is dependent.[34] However, currently CD133 and Her-1 is reported as important markers of CSCs for the prognosis of triple-negative breast cancer. The expression of CD133 with Her-1 corresponded to tumor size, clinical stage and lymphatic metastasis, but not to age and histological grade.[35]

Several studies have suggested that Geminin expression is a marker of the S/G2/M phase of the cell cycle.[36] Geminin is frequently overexpressed, in vivo, in a variety of human tumors (kidney, colon, breast, lung cancer and lymphoma) and its expression rises with increasing tumor grade, which correlates to a poor prognosis.[37] Therefore, CD133 expression is associated to high Geminin expression. This association between the expression of CD133 and Geminin will indicate the molecular stratification of breast tumors and in particular triple-negative breast cancers.[38]

In addition to tests of self-renewal, migration and vasculogenic mimicry, potentially involved in generation of circulating tumor cells (CTCs), CD133 expression in CTCs of nometastatic breast cancer (BC) patients is another option for diagnosis in early stages of the disease. Nadal et al.[39] isolated CTCs by immunomagnetic techniques using magnetic beads. They identified CTCs positive to CD133 in 65% of patients at baseline and 47.8% after systemic therapy. Before any treatment, CTCs positive to CD133 are more frequently isolated in patients with luminal BC subtype. No statistically significant differences are found between proportion of, CTCs positive to CD133 and BC subtypes after systemic therapy, implying a relative enrichment of CTCs CD133(+) in triple negative and HER2-amplified tumors. While CTCs decreases after chemotherapy when analyzing the population CTCs positive to CD133 is enriched in post-treatment samples in non-luminal BC subtypes. Therefore CD133 has a potential role as a promising marker of chemoresistance in non-luminal BC patients.

The pathologic complete response (pCR) rate with neoadjuvant chemotherapy remains at 30%. CD133 before neoadjuvant chemotherapy might be a useful marker for predicting the effectiveness of this care and recurrence of breast cancer after chemotherapy.[40] Oct-4 with CD133 is also observed in tumors obtained after neoadjuvant chemotherapy. Moreover, the breast CSCs profile CD44(+)/CD24(−/low) and CD133(+) are more frequently observed in hypoxic regions of tumor, whereas ALDH-1(+) cells more commonly co-localized to tumors with high microvessel density. Also, the CD326(−)CD45(−) fraction of patients with elevated SNAIL1 (involved in embryonic mesoderm formation) and ZEB1 (zinc finger E-box-binding homeobox 1) transcripts had a higher percentage of ALDH(+)/CD133(+) cells in their blood than patients with normal SNAIL1 and ZEB1 expression.[41]

Immunotherapeutic strategy

Many common cancer therapies such as chemotherapy fail to eliminate completely CSCs, leading to cancer recurrence and progression, selective targeting of CSCs with monoclonal antibodies represents a novel therapeutic strategy against cancer. Monoclonal antibodies are used against CSCs proteins[21] showing efficacy reducing cancer in mice, and some of them have demonstrated antitumor activity in clinical settings. For example, DDX3X (DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) box polypeptide 3, X-linked) is suggested as an immunogenic protein preferentially expressed in CD133(+) breast tumor cells. Vaccination with DDX3X primed specific T cells, resulting in protective and therapeutic antitumor immunity. The DDX3X-primed CD4(+) T cells produced CD133(+) tumor-specific IFNγ and IL-17 mediating potent antitumor therapeutic efficacy.[42]

Although antibodies against CD133 are commercially available, there are many hurdles. The most widely used anti-CD133 monoclonal antibodies recognize what was initially thought to be poorly-defined glycosylated epitopes,[43] but more recently reported to be non-glycosylated epitopes that are lost during differentiation, perhaps due to epitope masking.[44] In either case, these antibodies do not detect cells expressing certain post-translationally modified CD133 epitopes and therefore cannot be used for such purposes. Second, commercially available anti-CD133 antibodies that target an unmodified CD133 epitope are often polyclonal. Third, most of the currently available antibodies are only suitable for use in limited biological assays. However, Swaminathan et al.[45] have generated a novel anti-CD133 monoclonal antibody, using a recombinant protein consisting of highly immunogenic amino acid residues

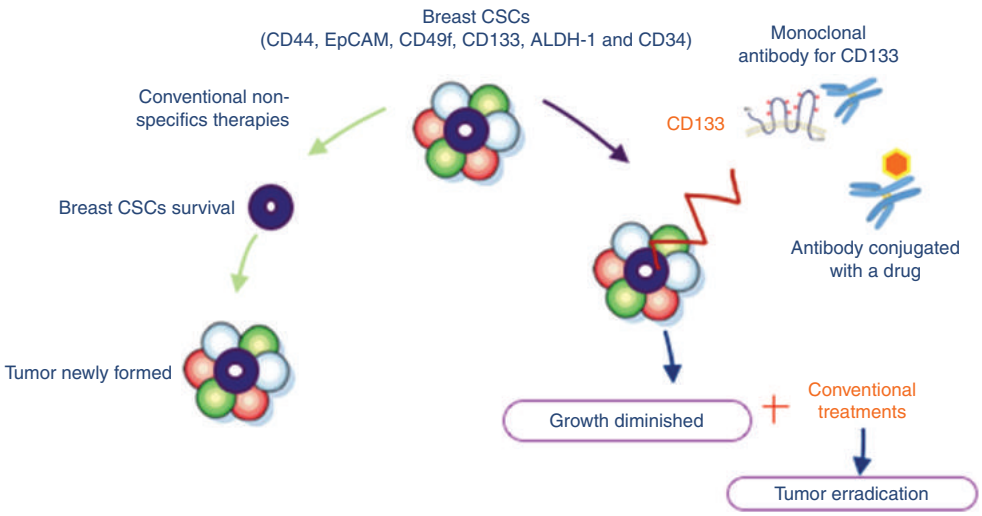

Figure 3 Breast cancer stem cells with specifics antigens: CD44, EpCAM (epithelial cell adhesion molecule), CD49f, ALDH-1 (aldehyde dehydrogenase), CD34 and CD133. Conventional non-specifics therapies allow newly tumor formation due to they do not attack cells responsible for tumor survival (CSCs). Accordingly to literature CD133 could be used as a target for immunotherapy giving tumor growth diminished and possibly upon combine conventional treatments we could obtain better outcomes in clinical settings.

selected from the native CD133 protein as an immunogenic that specifically recognizes a non-glycosylated epitope of CD133 and is useful in multiple biological assays.

To eliminate cells with phenotypic markers of CSC-like, Mine et al.[46] characterized cell populations with the breast luminal CSC phenotype [epithelial specific antigen(+) (ESA) CD44(hi) CD24(lo), CD44(hi) CD133(+), and CD133(+) CD24(lo)]. Once characterized it, they targeted with cytotoxic T lymphocytes (CTL), Numb and Notch, under the hypothesis that both antagonistic proteins prevent the metastases in patients whose tumors are resistant to conventional treatments.

Recently Huang et al.[47] generated an anti-CD3/anti-CD133 bispecific antibody (BsAb) and bound it to the cytokine-induced killer (CIK) cells as effector cells (BsAb-CIK) to target CD133(high) CSCs. The killing of CD133(high) cancer cells by the BsAb-CIK cells was significantly higher than the killing by the parental CIK or by CIK cells bound with anti-CD3 (CD3-CIK) without CD133 targeting. Therefore, a similar investigation could be made in breast cancer stem cells positive to CD133.

Immunotherapy in combination with other therapeutic strategies

Monoclonal antibodies are very specific to their targets and have a relatively short lifespan inside the organism. This limits the undesirable side effects, while potentiating the anti-cancer capabilities of the therapy. Unfortunately, while this means that monoclonal antibody immunotherapy is considerably safer than other forms of anti-cancer therapy – namely small molecules – it is precisely due to their short lifespan that the efficacy of the treatment is limited. This drawback might be overcome through the simultaneously use of monoclonal antibodies paired up with chemotherapy[48] (Fig. 3).

Relying on immunotherapy studies and other types of treatments, the combination of different treatment could be successful against breast cancer. For example, the chemotherapy drug, Paclitaxel (microtubule-stabilizing anticancer agent) is used for the treatment of cancer but not is very effective in decreasing the TIC population. However polymeric nanoparticles targeting CD133 by conjugating an anti-CD133 monoclonal antibody to nanoparticles (CD133NPs) loaded with paclitaxel formulated using poly (D, L lactide-co-glycolide) polymer has demonstrated good results. These CD133-targeted nanoparticles are efficiently internalized by cancer cells, which abundantly express CD133 (>9-fold higher uptake than non-targeted control nanoparticles). CD133NPs also decreased effectively the amount of mammospheres and colonies formed.[49] Along with NPB304, a novel derivative of Sinenxan A, significantly might sensitize resistant breast cancer cells to paclitaxel.[50]

Circulating endothelial cells (CECs) as well as bone-marrow-derived endothelial precursor cells (EPC) play an important role in neovascularization and tumors growth. Fürstenberger et al.[51] found that CECs are significantly elevated in breast cancer patients and decreased during chemotherapy, whereas EPC (CD34+/VEGFR-2+) as well as their progenitor cell population CD133+/CD34+ and the population of CD34+ stem cells increased. Concomitantly with the increase of progenitor cells an increase of VEGF, erythropoietin and angiopoietin-2 is observed. Chemotherapy can only reduce the amounts of mature CEC, probably reflecting detached cells from tumor vessels, whereas the EPC and their progenitors are mobilized by chemotherapy. Since this mobilization of EPC may contribute to tumor neovascularization an early antiangiogenic therapy in combination with chemotherapy could be beneficial for the success of cancer therapy.

Given their intrinsic ability to home to tumor sites, endothelial progenitor cells (EPCs) are attractive as cellular vehicles for targeted cancer gene therapy. However,

collecting sufficient EPCs is one of the challenging issues critical for effective clinical translation of this new approach. Purwanti et al.[52] used an embryoid body formation method to derive CD133+CD34+ EPCs from human iPS cells. The generated EPCs expressed endothelial markers such as CD31, Flk1, and vascular endothelial-cadherin without expression of the CD45 hematopoietic marker. After intravenous injection, the iPS cell-derived EPCs migrated toward orthotopic and lung metastatic tumors in the mouse 4T1 breast cancer model but did not promote tumor growth and metastasis. The systemic injection of the CD40 ligand-expressing EPCs stimulated the secretion of both tumor necrosis factor-α and interferon-γ and increased the caspase 3/7 activity in the lungs with metastatic tumors, leading to prolonged survival of the tumor bearing mice.

Sodium butyrate (NaBu) is regarded as a potential reagent for cancer therapy. 40% of the NaBu resistant cells express the cancer stem cells marker, the CD133, whereas only 10% intact cells present the CD133 antigen. Furthermore, the endogenous expressing c-MET contributes to the survival of cancer stem ion from the treatment of NaBu. The CD133+ group also presents a higher level of c-MET. A combination treatment of MET siRNA and NaBu efficiently prohibited the breast cancer progression, and the incident rate of the tumor decreased to 18%.[53]

A major challenge when targeting CD133-expressing CSCs is to prevent depletion of the normal stem cell pool. Photochemical internalization (PCI) is a drug delivery technology for local, light-controlled cytosolic release of drugs entrapped in endosomes and lysosomes. It includes drugs that are too large or too hydrophilic to penetrate the cell membrane.[54] PCI of antibody–drug conjugates such as immunotoxins provides high selectivity against specific receptors up-regulated in cancer and have been used as model drugs for the development of the PCI method since they are sequestered in endo/lysosomal vesicles. Immunotoxins based on type 1 ribosome-inactivating protein toxins, such as saporin and gelonin, are taken up by receptor-mediated endocytosis. Thus, combining CD133-targeting therapeutics with the PCI technology, where light-activation of the drug is constrained to the tumor, should be particularly beneficial as this minimizes the targeting of distant normal stem cells and potentially provides a wider therapeutic window of the CSC-targeting drug. Despite PCI of CD133-targeting toxins may be used as a minimal invasive strategy in the treatment of sarcomas, this can be used for other solid tumors expressing CD133 as breast cancer.[33]

In human breast tissues, CD133 expression is lost in tumor-associated endothelial cells; also conversely, CD49b was strongly stained in the tumors, associated vessels and ducts but was weakly stained in the background epithelia. q-PCR analysis revealed that CD44 and PSCA (prostate stem cell antigen) are reduced in patients with poor outcome (metastatic disease and death from breast cancer), with a marked reduction in ductal carcinoma, particularly with metastasis to bone although these did not reach significant difference. CD133 was significantly reduced in patients with metastatic disease and was also significantly reduced in patients with ductal carcinoma/bone metastasis. Conversely, CD49F was increased in patients with a poor outcome and those with ductal cancer and bone metastases. Such differential expression may play a part in breast cancer disease progression, and suggests that the current stem cell theory may not hold true for all cancer types.[55]

Ligand of CD133 has been identified as LS-7 (amino acid sequence: LQNAPRS), a specific binding peptide targeting mouse CD133, was screened and identified for the first time by phage-displayed peptide library technology. High-affinity binding of the peptide to CD133 in vitro. Confocal microscopy confirmed the co-localization of LS-7 positive cells and CD133-positive cells. Migration and wound-healing assays showed that LS-7 significantly inhibited the migration of colon and breast cancer cells in a concentration-dependent manner. In vivo experiments also confirmed the high specificity and affinity of LS-7 to CD133. RT-PCR and Western blot showed that the expressions of only c-Met and STAT3 decreased obviously in colon and breast cancer cells exposed to LS-7.[56]

Many chemotherapeutic regimens trigger cancer cell death while inducing dendritic cell maturation and subsequent immune responses. However, chemotherapy-induced immunogenic cell death (ICD) has thus far been restricted to select agents. In contrast, several chemotherapeutic drugs modulate antitumor immune responses, despite not inducing classic ICD. Docetaxel treatment of tumor cells did not induce ATP or high-mobility group box 1 (HMGB1) secretion, or cell death. However, calreticulin (CRT) exposure was observed in all cell lines examined after chemotherapy treatment. Killing by carcinoembryonic antigen (CEA), MUC-1, or PSA-specific CD8(+) CTLs was significantly enhanced after docetaxel treatment. The killing is associated with increases in components of antigen-processing machinery, and mediated largely by CRT membrane translocation, as determined by functional knockdown of CRT, PERK, or CRT-blocking peptide. In the treatment docetaxel-resistant cells with phenotype (MDR-1(+), CD133(+)) were found. These cells, while resistant to direct cytostatic effects of Docetaxel, are not resistant to the chemomodulatory effects that resulted in enhancement of CTL killing. Here appears the term ''immunogenic modulation,'' where exposure of tumor cells to nonlethal/sublethal doses of chemotherapy alters tumor phenotype to render the tumor more sensitive to CTL killing. Docetaxel alter the phenotype of human tumor cells and increase their susceptibility to CD8+ CTL-mediated killing. These observations are distinct and complementary to ICD and highlight a mechanism whereby chemotherapy can be used in combination with immunotherapy.[57]

An approach different to antibodies are the aptamers, a class of small nucleic acid ligands that are composed of RNA or single-stranded DNA oligonucleotides and have high specificity and affinity for their targets. Similar to antibodies, aptamers interact with their targets by recognizing a specific three-dimensional structure and are thus termed ''chemical antibodies.'' In contrast to protein antibodies, aptamers offer unique chemical and biological characteristics based on their oligonucleotide properties.[58] Shigdar et al.[59] isolated and characterized two RNA aptamers, including the smallest described 15 nucleotide RNA aptamers, which specifically recognize the AC133 epitope and the CD133 protein with high sensitivity. As well, both these aptamers show superior tumor penetration and retention when compared to the AC133 antibody in a 3-D tumor sphere model.

In endocrinotherapy, acquired tamoxifen (TAM) resistance is the main reason for failure during such therapy. Breast CSCs played an important role in TAM-induced resistance during breast cancer therapy. Consistently, qRT-PCR revealed that TAM-resistant (TAM-R) MCF7 cells expressed increased mRNA levels of stem cell markers including SOX-2, OCT-4, and CD133 also these cells expressed increased mRNA levels of Snail, vimentin, and N-cadherin and decreased levels of E-cadherin, which are considered as EMT characteristics.[11,60] Therefore targeting CD133 could be used for the successful of endocrinotherapy.[61,62]

Bostad et al.[63] demonstrated laser-controlled targeting of CD133 in vivo. They used photochemical internalization (PCI) for the endosomal escape of the novel CD133-targeting immunotoxin AC133-saporin (PCIAC133-saporin). PCI employs an endocytic vesicle-localizing photosensitizer, which generates reactive oxygen species upon light-activation causing a rupture of the vesicle membranes and endosomal escape of entrapped drugs. This strategy blocked cell proliferation and induced 100% inhibition of cell viability and colony forming ability at the highest light doses, whereas no cytotoxicity was obtained in the absence of light. Efficient PCI-based CD133-targeting was in addition demonstrated in the stem-cell-like, triple negative breast cancer cell line MDA-MB-231 and in the aggressive malignant melanoma cell line FEMX-1, whereas no enhanced targeting was obtained in the CD133-negative breast cancer cell line MCF-7. PCIAC133-saporin induced mainly necrosis and a minimal apoptotic response.

Accumulating evidence has shown inhibitory effects of vitamin D and its analogs on the cancer stem cell signaling pathways.[64] A study published by Wahler et al. and So & Suh in this year show that Vitamin D is a potential preventive/therapeutic agent against CSCs that have CD133 and CD44, EpCAM, CD49f, CXCR4, ALDH-1, and CD24.[65]

Conclusion

CD133 are adequate biomarker of breast cancer cells and breast CSCs that might be useful as another surrogate marker for therapeutic selection and monitoring the heterogeneity of cancer and as a target of immunotherapy with antibodies. Further exploration of the association between this marker and specifics stages of the disease is needed for efficient anti-cancer immunotherapy using CD133. Therefore, conventional treatments along with immunotherapy against CD133 and other specifics markers of CSCs are a promising treatment option in efforts to eradicate breast cancer in the clinical settings.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgements

To CONCYTEC through CIENCIACTIVA for its financial support.

References

1. Nadal R, Ortega FG, Salido M, et al. CD133 expression in circulating tumor cells from breast cancer patients: potential role in resistance to chemotherapy. Int J Cancer. 2013;133:2398–407.
2. Kang KA, Maldonado C, Perez-Aradia G, et al. Primo vascular system and its potential role in cancer metastasis. Adv Exp Med Biol. 2013;789:289–96.
3. Page DB, Naidoo J, McArthur HL. Emerging immunotherapy strategies in breast cancer. Immunotherapy. 2014;6:195–209.
4. Armstrong AJ, Marengo MS, Oltean S, et al. Circulating tumor cells from patients with advanced prostate and breast cancer display both epithelial and mesenchymal markers. Mol Cancer Res. 2011;9:997–1007.
5. Deonarain MP, Kousparou CA, Epenetos AA. Antibodies targeting cancer stem cells: a new paradigm in immunotherapy? MAbs. 2009;1:12–25.
6. Irollo E, Pirozzi G. CD133: to be or not to be, is this the real question? Am J Transl Res. 2013;5:563–81.
7. Brugnoli F, Grassilli S, Piazzi M, et al. In triple negative breast tumor cells, PLC-β2 promotes the conversion of CD133high to CD133low phenotype and reduces the CD133-related invasiveness. Mol Cancer. 2013;12:165.
8. Atkinson RL, Yang WT, Rosen DG, et al. Cancer stem cell markers are enriched in normal tissue adjacent to triple negative breast cancer and inversely correlated with DNA repair deficiency. Breast Cancer Res. 2013;15:R77.
9. Cantile M, Collina F, D'Aiuto M, et al. Nuclear localization of cancer stem cell marker CD133 in triple-negative breast cancer: a case report. Tumori. 2013;99:e245–50.
10. Beaver CM, Ahmed A, Masters JR. Clonogenicity: holoclones and meroclones contain stem cells. PLOS ONE. 2014;9:89834.
11. Liu H, Zhang HW, Sun XF, et al. Tamoxifen-resistant breast cancer cells possess cancer stem-like cell properties. Chin Med J (Engl). 2013;126:3030–4.
12. Zhang D, Sun B, Zhao X, et al. Twist1 expression induced by sunitinib accelerates tumor cell vasculogenic mimicry by increasing the population of CD133+ cells in triple-negative breast cancer. Mol Cancer. 2014;13:207.
13. Kagara N, Huynh KT, Kuo C, et al. Epigenetic regulation of cancer stem cell genes in triple-negative breast cancer. Am J Pathol. 2012;181:257–67.
14. Dhawan A, Kohandel M, Hill R, et al. Tumour control probability in cancer stem cells hypothesis. PLOS ONE. 2014;9:e96093.
15. Yang T, Rycaj K, Liu ZM, et al. Cancer stem cells: constantly evolving and functionally heterogeneous therapeutic targets. Cancer Res. 2014;74:2922–7.
16. Di Bonito M, Cantile M, Collina F, et al. Overexpression of cell cycle progression inhibitor geminin is associated with tumor stem-like phenotype of triple-negative breast cancer. J Breast Cancer. 2012;15:162–71.
17. Bock C, Rack B, Huober J, et al. Distinct expression of cytokeratin, N-cadherin and CD133 in circulating tumor cells of metastatic breast cancer patients. Future Oncol. 2014;10:1751–65.
18. Bock C, Kuhn C, Ditsch N, et al. Strong correlation between N-cadherin and CD133 in breast cancer: role of both markers in metastatic events. J Cancer Res Clin Oncol. 2014;140:1873–81.
19. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. Nat Med. 1997;3:730–7.
20. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:3983–8.
21. Naujokat C. Monoclonal antibodies against human cancer stem cells. Immunotherapy. 2014;6:291–308.

22. Skidan I, Steiniger SC. In vivo models for cancer stem cell research: a practical guide for frequently used animal models and available biomarkers. J Physiol Pharmacol. 2014;65:157–69.
23. Mukhopadhyay P, Farrell T, Sharma G, et al. Heterogeneity of functional properties of clone 66 murine breast cancer cells expressing various stem cell phenotypes. PLOS ONE. 2013;8:e78725.
24. Chaffer CL, Brueckmann I, Scheel C, et al. Normal and neoplastic nonstem cells can spontaneously convert to a stem-like state. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108:7950–5.
25. Shi J, Ren Y, Zhen L, et al. Exosomes from breast cancer cells stimulate proliferation and inhibit apoptosis of CD133+ cancer cells in vitro. Mol Med Rep. 2015;11:405–9.
26. Lin CH, Liu CH, Wen CH, et al. Differential CD133 expression distinguishes malignant from benign papillary lesions of the breast. Virchows Arch. 2015;466:177–84.
27. Han Z, Chen Z, Zheng R, et al. Clinicopathological significance of CD133 and CD44 expression in infiltrating ductal carcinoma and their relationship to angiogenesis. World J Surg Oncol. 2015;13:56.
28. Pan Q, Li Q, Liu S, et al. Concise review: targeting cancer stem cells using immunologic approaches. Stem Cells. 2015;33:2085–92.
29. Visus C, Wang Y, Lozano-Leon A, et al. Targeting ALDH(bright) human carcinoma-initiating cells with ALDH1A1-specific $CD8^+$ T cells. Clin Cancer Res. 2011;17:6174–84.
30. Azoury SC, Straughan DM, Shukla V. Immune checkpoint inhibitors for cancer therapy: clinical efficacy and safety. Curr Cancer Drug Targets. 2015;15:452–62.
31. Tume-Farfán L. Immunotherapy in the search of antigens against stem cell cancer. Inmunología. 2014;33:96–109.
32. Ferrandina G, Petrillo M, Bonanno G, et al. Targeting CD133 antigen in cancer. Expert Opin Ther Targets. 2009;13:823–37.
33. Stratford EW, Bostad M, Castro R, et al. Photochemical internalization of CD133-targeting immunotoxins efficiently depletes sarcoma cells with stem-like properties and reduces tumorigenicity. Biochim Biophys Acta. 2013;1830:4235–43.
34. Liu Q, Li JG, Zheng XY, Jin F, Dong HT. Expression of CD133, PAX2, ESA, and GPR30 in invasive ductal breast carcinomas. Chin Med J (Engl). 2009;122:2763–9.
35. Zhao P, Lu Y, Jiang X, et al. Clinicopathological significance and prognostic value of CD133 expression in triple-negative breast carcinoma. Cancer Sci. 2011;102:1107–11.
36. Takeda DY, Dutta A. DNA replication and progression through S phase. Oncogene. 2005;24:2827–43.
37. Gonzalez MA, Tachibana KE, Chin SF, et al. Geminin predicts adverse clinical outcome in breast cancer by reflecting cell-cycle progression. J Pathol. 2004;204:121–30.
38. Di Bonito M, Collina F, Cantile M, et al. Aberrant expression of cancer stem cells marker prominin-1 in low-grade tubulolobular breast carcinoma: a correlative study between qRT-PCR, flow-cytometric and immunohistochemistry analysis [corrected]. J Breast Cancer. 2012;15:15–23.
39. Nadal R, Lorente JA, Rosell R, et al. Relevance of molecular characterization of circulating tumor cells in breast cancer in the era of targeted therapies. Expert Rev Mol Diagn. 2013;13:295–307.
40. Aomatsu N, Yashiro M, Kashiwagi S, et al. CD133 is a useful surrogate marker for predicting chemosensitivity to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. PLoS ONE. 2012;7:e45865.
41. Giordano A, Gao H, Anfossi S, et al. Epithelial–mesenchymal transition and stem cell markers in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. Mol Cancer Ther. 2012;11:2526–34.
42. Koshio J, Kagamu H, Nozaki K, et al. DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) box polypeptide 3, X-linked is an immunogenic target of cancer stem cells. Cancer Immunol Immunother. 2013;62:1619–28.
43. Bidlingmaier S, Zhu X, Liu B. The utility and limitations of glycosylated human CD133 epitopes in defining cancer stem cells. J Mol Med. 2008;86:1025.
44. Kemper K, Sprick MR, de Bree M, et al. The AC133 epitope, but not the CD133 protein, is lost upon cancer stem cell differentiation. Cancer Res. 2010;70:719.
45. Swaminathan SK, Olin MR, Forster CL, et al. Identification of a novel monoclonal antibody recognizing CD133. J Immunol Methods. 2010;361:110–5.
46. Mine T, Matsueda S, Li Y, et al. Breast cancer cells expressing stem cell markers CD44+ CD24 lo are eliminated by Numb-1 peptide-activated T cells. Cancer Immunol Immunother. 2009;58:1185–94.
47. Huang J, Li C, Wang Y, et al. Cytokine-induced killer (CIK) cells bound with anti-CD3/anti-CD133 bispecific antibodies target CD133(high) cancer stem cells in vitro and in vivo. Clin Immunol. 2013;149:156–68.
48. Neves H, Kwok HF. Recent advances in the field of anti-cancer immunotherapy. BBA Clin. 2015;3:280–8.
49. Swaminathan SK, Roger E, Toti U, et al. CD133-targeted paclitaxel delivery inhibits local tumor recurrence in a mouse model of breast cancer. J Control Release. 2013;171:280–7.
50. Mei M, Xie D, Zhang Y, et al. A new 2α,5α,10β,14β-tetraacetoxy-4(20),11-taxadiene (SIA) derivative overcomes paclitaxel resistance by inhibiting MAPK signaling and increasing paclitaxel accumulation in breast cancer cells. PLOS ONE. 2014;9:e104317.
51. Fürstenberger G, von Moos R, Lucas R, et al. Circulating endothelial cells and angiogenic serum factors during neoadjuvant chemotherapy of primary breast cancer. Br J Cancer. 2006;94:524–31.
52. Purwanti YI, Chen C, Lam DH, et al. Antitumor effects of CD40 ligand-expressing endothelial progenitor cells derived from human induced pluripotent stem cells in a metastatic breast cancer model. Stem Cells Tran's Med. 2014, pii:sctm.2013-0140.
53. Sun B, Liu R, Xiao ZD, et al. c-MET protects breast cancer cells from apoptosis induced by sodium butyrate. PLoS ONE. 2012;7:e30143.
54. Selbo PK, Weyergang A, Hogset A, et al. Photochemical internalization provides time- and space-controlled endolysosomal escape of therapeutic molecules. J Control Release. 2010;148:2–12.
55. Martin TA, Jiang WG. Evaluation of the expression of stem cell markers in human breast cancer reveals a correlation with clinical progression and metastatic disease in ductal carcinoma. Oncol Rep. 2014;31:262–72.
56. Sun J, Zhang C, Liu G, et al. A novel mouse CD133 binding-peptide screened by phage display inhibits cancer cell motility in vitro. Clin Exp Metastasis. 2012;29:185–96.
57. Hodge JW, Garnett CT, Farsaci B, et al. Chemotherapy-induced immunogenic modulation of tumor cells enhances killing by cytotoxic T lymphocytes and is distinct from immunogenic cell death. Int J Cancer. 2013;133:624–36.
58. Sun H, Zhu X, Lu PY, et al. Oligonucleotide aptamers: new tools for targeted cancer therapy. Mol Ther Nucleic Acids. 2014;3:e182.
59. Shigdar S, Qiao L, Zhou SF, et al. RNA aptamers targeting cancer stem cell marker CD133. Cancer Lett. 2013;330:84–95.
60. Currie MJ, Beardsley BE, Harris GC, et al. Immunohistochemical analysis of cancer stem cell markers in invasive breast carcinoma and associated ductal carcinoma in situ: relationships with markers of tumor hypoxia and microvascularity. Hum Pathol. 2013;44:402–11.
61. Khan MW, Eberl M, Moser B. Potential use of γδ T cell-based vaccines in cancer immunotherapy. Front Immunol. 2014;5:512.

62. Ieni A, Giuffrè G, Adamo V, et al. Prognostic impact of CD133 immunoexpression in node-negative invasive breast carcinomas. Anticancer Res. 2013;31:1315–20.
63. Bostad M, Olsen CE, Peng Q, et al. Light-controlled endosomal escape of the novel CD133-targeting immunotoxin AC133-saporin by photochemical internalization – a minimally invasive cancer stem cell-targeting strategy. J Control Release. 2015;206:37–48.
64. Wahler J, So JY, Cheng LC. Vitamin D compounds reduce mammosphere formation and decrease expression of putative stem cell markers in breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol. 2015;148:148–55.
65. So JY, Suh N. Targeting cancer stem cells in solid tumors by vitamin D. J Steroid Biochem Mol Biol. 2015;148:79–85.

Gaceta Mexicana de Oncología. 2016;**15(1)**:31–39

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA
www.elsevier.es/gamo

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Manejo y prevención de efectos secundarios al empleo de un anticuerpo monoclonal inhibidor de la señal de los receptores del factor de crecimiento epidérmico

Lucia Achell Nava[a,*], Sagrario Hierro Orozco[a] y Edwin Iván Maya Talamantes[b]

[a] *Servicio de Dermatología, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México*
[b] *Clínica Hospital Fray Junípero Serra, ISSSTE, Tijuana BC, México*

Recibido el 18 de abril de 2015; aceptado el 5 de septiembre de 2015
Disponible en Internet el 10 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE
Cetuximab;
Anticuerpo contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico;
Rash pápulo-pustular;
Tratamiento

Resumen En la última década se han introducido nuevas terapéuticas antineoplásicas, muchas de las cuales tienen repercusiones cutáneas secundarias a los diferentes mecanismos de acción. El anticuerpo contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) representa uno de los avances en el manejo de cáncer colorrectal y de cabeza y cuello. Los efectos generados por este medicamento a nivel cutáneo representaban una limitante debido a que, al ser su efectividad dependiente de la dosis, era preciso modificar la misma y, por otro lado, la tolerancia física y cosmética de los pacientes era baja. Hoy en día se manejan los efectos de manera adecuada; sin embargo, también es necesario considerar la profilaxis a fin de disminuir el grado de afección.
© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

KEYWORDS
Cetuximab;
Epidermal growth factor receptor inhibitor;
Papulopustular rash;
Treatment

Management and prevention of skin side-effects associated with the use of an epidermal growth factor receptor inhibitor monoclonal antibody

Abstract Over the last decade, new anticancer therapies have been introduced, many of which have skin implications associated with different mechanisms of action. The antibody against the epidermal growth factor receptor (EGFR) represents one of the advances in the management of colorectal and head and neck cancer. The effects caused by this mediciation at the cutaneous level used to limit its use, since as its effectiveness is dose-dependent, doses had to be modified,

* Autor para correspondencia. Av. Félix Cuevas N° 540, Colonia del Valle, Benito Juárez, C.P. 03229, México, D.F., México.
Tel.: +52 55 5200 5003.
Correo electrónico: luciachell50@hotmail.com (L. Achell Nava).

http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2015.12.010
1665-9201/© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

and there was also poor physical and cosmetic tolerance by the patients. Today, the effects are properly managed; however now we must consider prophylaxis in order to reduce the degree of skin involvement.
© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es una proteína trasmembranaria que se expresa en muchas células epiteliales y desempeña un papel importante en la supervivencia, el crecimiento, la diferenciación, la proliferación y la movilidad celular[1].

El receptor está constituido por la porción extracelular de unión al ligando, la porción trasmembranaria y un dominio intracelular tirosina cinasa[2].

Este receptor, perteneciente a la familia ErbB, es mediador de señales por ligandos como EGF, TGFa, anforregulina, epiregulina, betacelulina y HB-EGF[3,4].

Muchos tumores sólidos, incluidas algunas neoplasias malignas gastrointestinales, presentan sobreexpresión del EGFR. Esta desregulación resulta en un crecimiento descontrolado, proliferación y angiogénesis asociados a un peor pronóstico, manifestado por un incremento en el potencial metastásico.

Actualmente existen fármacos inhibidores del EGFR, los cuales pueden dividirse en función de su mecanismo de acción en inhibidores de tirosina cinasa *(tyrosine kinase inhibitors*), siendo estos moléculas pequeñas que inducen selectivamente la activación de esta enzima, y en anticuerpos monoclonales, moléculas que se unen específicamente al EGFR con gran afinidad y que actúan de manera competitiva con las señalizaciones activadoras de esta vía.

Ambos tipos de compuestos pueden producir toxicidad significativa a nivel cutáneo, siendo este efecto tan importante que hasta un 75% de los pacientes tratados con estas terapias las suspendían aunque el grado de toxicidad fuera I-II[5].

Estos medicamentos muestran una eficacia clínica que incrementa la respuesta citotóxica en los tumores dependientes del EGFR, motivo por el cual se han vuelto un reto el conocimiento y el entendimiento de los efectos secundarios cutáneos, así como el tratamiento más adecuado y la prevención de los mismos. Esto nos ha llevado a establecer ciertas directrices, con el empleo de ciertos medicamentos que han ofrecido reducciones significativas de hasta de un 50% en la severidad de los efectos cutáneos, haciendo completamente tolerable la terapéutica antitumoral y permitiendo predecir los efectos para así poder intervenir de manera profiláctica.

Mecanismo del daño cutáneo

El EGFR desempeña funciones importantes en la piel, al igual que en otros epitelios, las cuales están relacionadas con la supervivencia, la proliferación, los procesos de maduración y la movilidad celular[1]. Hoy sabemos que, dependiendo del ligando que active al receptor, el buen funcionamiento de dicha unión establece un equilibrio en la reparación tisular y en los procesos de inflamación e inmunidad cutánea. Este receptor se puede activar al ser estimulado por moléculas que presenten ligandos de tipo EGF (EGF, TFGa, HB-EGF, betacelulina, epirregulina), resultando en fosforilación intracelular de la tirosina, la cual inicia un serie procesos a través de diferentes vías: la vía de proteína cinasa activada por mitógenos, involucrada en proliferación celular, la vía de fosfatidilinositol 3-cinasa, la cual se relaciona con la progresión y la supervivencia del ciclo celular, así como otra vía de señalización de división celular, movimiento, invasión y adhesión por medio de proteínas de transducción y activadoras de la transcripción (STAT)[6].

Los inhibidores del EGFR modifican de manera significativa la cinética celular en la piel. Al disminuir la fosforilación del EGFR, existe un incremento en la activación de P27, lo cual genera una detención del ciclo celular en G1, promoviendo fenómenos de apoptosis y generando una desorganización de los queratinocitos infundibulares y basales que se observa entre los días 4 y 12, y coincide con el inicio de lesiones dermatológicas y xerosis[7,8].

Estudios de inmunohistoquímica demuestran una disminución importante en los niveles del marcador de proliferación celular Ki67 en el estrato basal de estos pacientes.

Por otro lado, la acción de estos inhibidores del EGFR genera un efecto proinflamatorio, donde al activar las funciones proinflamatorias del queratinocito, este sintetiza diferentes quimiocinas (IL-8, Gro-a, MCP-1, RANTES, MIP3a) con función de quimiotaxis hacia PMN y células dendríticas, citocinas (IL-1, IL-6, IL-18, GM-CSF y TNFa) que conducen a la activación y el reclutamiento de neutrófilos, monocitos y linfocitos a nivel cutáneo, donde la manifestación clínica de estos eventos es el rash pápulo-pustular.

La IL-18 activa un factor mitógeno de proliferación de las células endoteliales[9-11], lo cual podría explicar la presencia de telangiectasias, así como de la formación de granulomas piógenos (fig. 1).

Manifestaciones cutáneas

Después de casi un década de experiencia con medicamentos inhibidores del EGFR, la secuencia del desarrollo de toxicidad cutánea es predecible[5,12] (fig. 2).

Figura 1 Paciente 1. Rash pápulo-pustular en tronco. Evolución a los 10 días en tratamiento con minociclina 100 mg día.

Rash pápulo-pustular

Es la toxicidad cutánea más frecuente, también conocida como reacción acneiforme o pápulas y pústulas foliculares inflamatorias. Esta lesión se presenta principalmente en zonas seborreicas, incluida la cara, donde suele localizarse en el surco nasolabial, la frente, el mentón y la región retroauricular. Otros lugares en que suele presentarse incluyen hombros, cara anterior y posterior del tórax, la piel cabelluda, glúteos y pubis, pero con menor frecuencia. La morfología de estas lesiones asemeja la del acné, donde las pápulas y pústulas aparecen sobre una base eritematosa. Los pacientes pueden referir prurito de intensidad leve a moderada[13]. Se ha reportado que este tipo de dermatosis se puede presentar desde la primera semana de tratamiento hasta 3 semanas tras el inicio del mismo, y que se resuelve al suspender el medicamento durante las siguientes 4 semanas en promedio[14]. Este tipo de reacción se presenta en el 85% de los pacientes tratados con el anticuerpo anti-EGFR y solo en un 10-20% de individuos se manifiesta con grados de severidad III-IV[15,16]. Este efecto secundario genera un deterioro importante de la calidad de vida de los pacientes. En un estudio donde se evaluó a los pacientes con una herramienta Sindex-16, los resultados revelaron que no solo son el prurito y la irritación la causa, sino que se considera que el efecto más importante es el estético[17], siendo esto la causa de la suspensión del tratamiento.

Xerosis

Al ser tratados con inhibidores del EGFR, los pacientes desarrollan xerosis en el transcurso de 2 a 3 semanas[18], afección

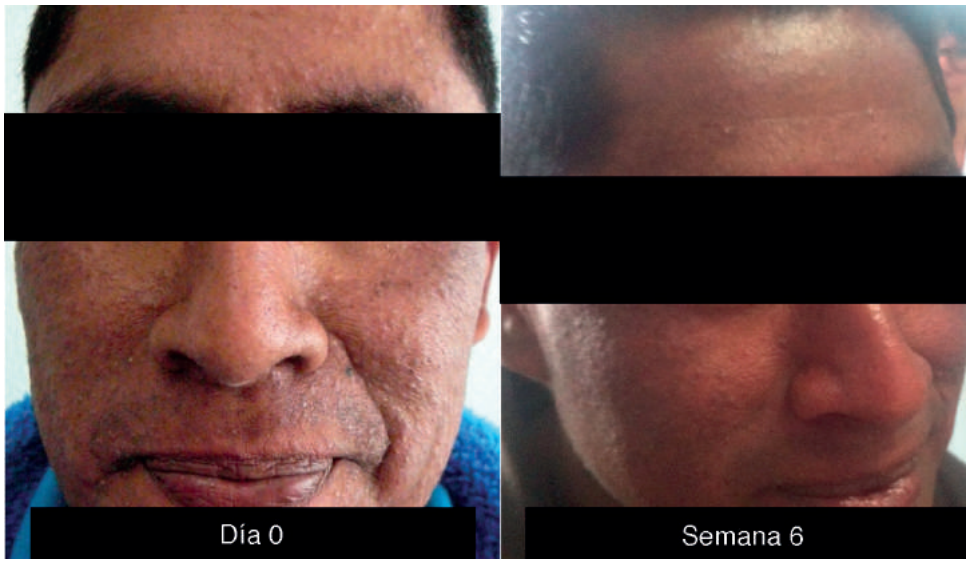

Figura 2 Paciente 2. Rash pápulo-pustular. Evolución a la semana 6 sin modificación de la dosis de inh EGF en tratamiento con minociclina 100 mg/día.

que involucra resequedad y que puede evolucionar a eccema xerótico, complicándose con fisuras sumamente dolorosas y sobreinfección bacteriana. La superficie corporal afectada es mayor, presentándose descamación con láminas blancuzcas de pequeñas a medianas y en regiones acrales, así como fisuras, acompañadas de prurito y dolor. Se puede presentar sequedad de las mucosas oral, nasal y vaginal[15].

Cambios ungueales

Es un complicación tardía del tratamiento en la que el paciente presenta paroniquia que clínicamente se expresa con inflamación periungueal y de la lámina ungueal, siendo el más afectado el primer ortejo. Se trata de una lesión sumamente dolorosa que puede sobreinfectarse con Staphylococcus aureus.

El granuloma telangiectásico se considera una complicación probablemente secundaria a la penetración y retención del fragmento del lecho ungueal o descamación, lo cual deriva en una reacción de cuerpo extraño debido a que esta lesión no es infecciosa.

Trastornos del pelo, hiperpigmentación y telangiectasias

Las alteraciones del pelo regularmente se pueden observar después de varios meses de tratamiento. El vello corporal y el cabello se vuelven más delgados y rizados, y también se puede encontrar tricomegalia de las pestañas en el 20% de los pacientes, así como alopecia de predominio frontal y secundaria al proceso inflamatorio del folículo piloso. La hiperpigmentación es posterior al proceso inflamatorio secundario al rash pápulo-pustular y a la fotosensibilidad; se observan telangiectasias por el adelgazamiento de la epidermis con vasos dilatados por el efecto directo sobre las células endoteliales derivado de la inhibición del EGFR[16].

Manejo

Durante la última década, desde las primeras publicaciones en 2006, se ha intentado lograr un control de los efectos cutáneos generados por los inhibidores del EGFR. Inicialmente, la observación clínica de estas manifestaciones cutáneas llevó a generar experiencia con diversas moléculas que tendrían efecto, dada la apariencia de la dermatosis. Hoy queda claro que la secuencia del desarrollo de las lesiones cutáneas es predecible y el conocimiento de que estos efectos pueden ser tratados de forma profiláctica, abatiendo de este modo la severidad por debajo del 50%, hace mucho más tolerable el tratamiento de la neoplasia. Es sabido que muchas veces se requieren modificaciones de la dosis del antineoplásico para obtener mejoría de la dermatosis.

Cabe señalar que se considera tratamiento preventivo cuando se instituye el manejo dermatológico antes de los primeros síntomas, y tratamiento reactivo una vez presente la dermatosis y depende del grado de la misma[17].

La base de lo anterior radica en el conocimiento involucrado en el desarrollo de este tipo de dermatosis. Actualmente, las guías canadienses, alemanas y americanas[12,18-21], así como nuestra propia experiencia, han cambiado desde los primeros reportes, aunque coinciden de manera muy clara en ciertos parámetros de tratamiento. Sabemos que mantener la integridad de la piel es uno de los pilares del tratamiento en cualquier enfermedad cutánea, sobre todo en aquellas de carácter exfoliativo y/o inflamatorio como en este caso.

Los cuidados generales son esenciales, incluida la fotoprotección[22]. Estas medidas, que en ocasiones pasamos por alto, son uno de los pilares fundamentales para conservar en la medida de lo posible las características cutáneas normales. Se recomienda evitar los baños, solo duchas rápidas con agua templada, evitar los jabones neutros o detergentes que barren la capa lipídica y aplicar emolientes suaves por lo menos 2 veces al día[23].

Asimismo, consideramos que la correcta identificación de la manifestación cutánea presente es fundamental para el éxito del tratamiento.

Rash pápulo-pustular

El rash pápulo-pustular es la manifestación cutánea más frecuente y encontramos que, en la literatura mundial, dentro de los medicamentos que mejor respuesta generan figuran la doxiciclina 100 mg 2 veces al día y la minociclina 100 mg día, incluso a manera de profilaxis[12,20,22,24,25].

Scope et al., en 2007, reportaron una disminución superior al 50% del rash pápulo-pustular asociado a cetuximab en las primeras 2-4 semanas de tratamiento[26]. Las tetraciclinas son antibióticos con una gran capacidad antiinflamatoria. La minociclina es una tetraciclina semisintética que presenta un mayor potencial antiinflamatorio, con actividad sobre el factor mitógeno activador de la proliferación de linfocitos[27,28], supresión de la quimiotaxis y migración de neutrófilos[29,30], sobrerregulación de citocinas antiinflamatorias como IL-10[31] y reducción de los niveles de IL-6. El citado estudio de Scope et al. es el pilar para el manejo y posteriormente para la profilaxis del rash pápulo-pustular con minociclina e hizo que potencialmente estos pacientes pudieran ser tratados con dosis adecuadas este anticuerpo inhibidor del EGFR sin modificación de las mismas, lo cual generó una mayor tolerancia y apego al tratamiento. Esto derivó en que esta terapéutica se clasificara dentro de un nivel de evidencia II de recomendación como manejo profiláctico[5].

Cuando la dermatosis es grado I, e incluso antes de la presencia manifiesta de síntomas, algunos autores recomiendan iniciar el manejo con clindamicina tópica al 2% acompañada por esteroides de baja a mediana potencia (hidrocortisona al 1%). Sin embargo, se debe tener cuidado con el uso prolongado de corticoides en ciertas áreas como la cara. Cuando el paciente presenta dermatosis grado II, se inicia minociclina 100 mg día o doxiciciclina 100 mg 2 veces al día. En los casos de dermatosis de grado III, se recomienda el mismo manejo, pero suspendiendo la administración de cetuximab por una semana.

Existen casos reportados de manejo con vitamina K en crema, apósitos, inhibidores tópicos de calcineurina y diferentes terapéuticas, pero se requiere de un mayor número de pacientes para poder darle sustento al uso de estas modalidades[32] (figs. 1 y 2).

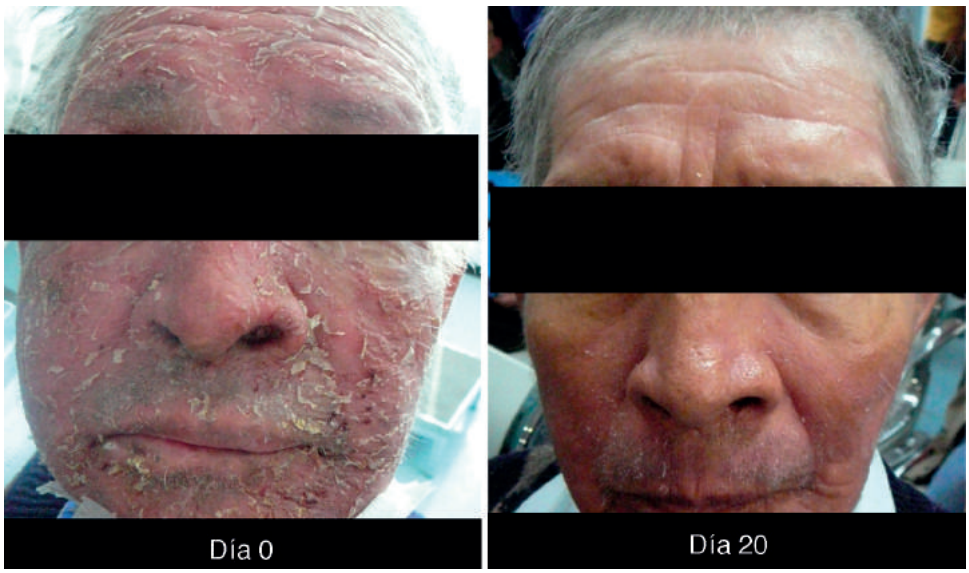

Figura 3 Paciente 3. Reacción severa descamativa con fisuras y edema. Tratamiento con esteroide por vía oral, inhibidores de calcineurina y emolientes tópicos.

Xerosis

La xerosis es relativamente sencilla de manejar con emolientes petrolados (para áreas acrales) y cremas; sin embargo, es importante llevar un seguimiento adecuado, puesto que algunos pacientes evolucionan a una forma exfoliativa que requiere manejo con esteroides de baja potencia por periodos cortos y que, en algunos casos, se complica con fisuras que son sumamente dolorosas y requieren manejo con queratolíticos suaves y reepitelizantes en combinación con esteroides de mayor potencia, como triamcinolona, y en nuestro país, con acetónido de fluocinolona en áreas de eccema[33] (figs. 3 y 4).

Algunos pacientes pueden presentar fenómenos de sobreinfección generada por Staphylococcus aureus, lo cual genera un proceso de impetiginización donde se aconseja cultivo de la secreción y manejo con antibióticos tópicos o sistémicos[32].

Las paroniquias se deben a este fenómeno descamativo inflamatorio y que es necesario tratar con fomentaciones, en nuestra experiencia con sulfato de cobre que es secante y antiséptico, acetato de aluminio, agua con sal o vinagre y en otros centros de atención, antibióticos tópicos; algunos autores indican tomar cultivo previo[34] (fig. 5).

La hiperpigmentación es un fenómeno residual secundario al proceso inflamatorio. Por tal motivo, se recomienda el uso profiláctico de fotoprotección SPF > 30 diariamente[35]. Los cambios en el pelo, cuando se trata de hirsutismo, pueden ser mejorados con depilación, rasurado, electrólisis, láser o eflornitina[36].

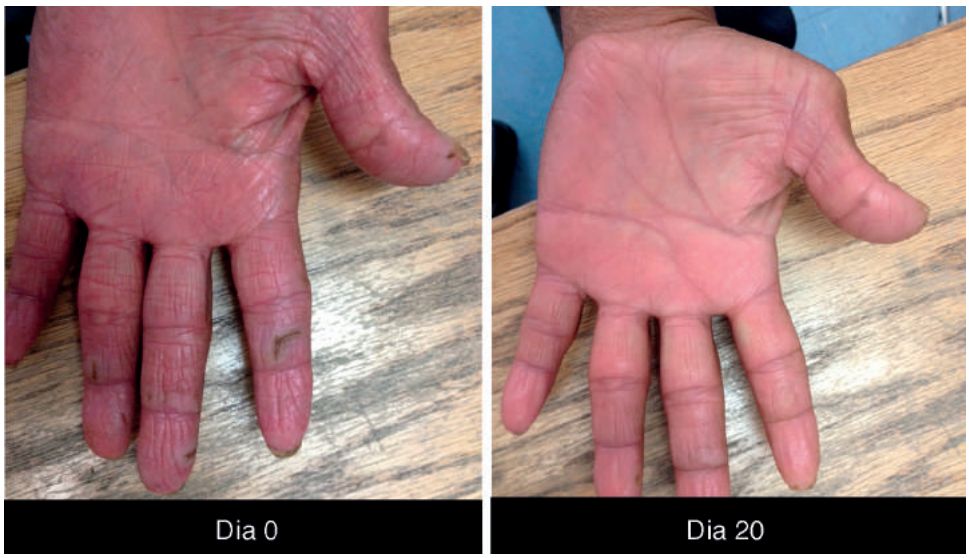

Figura 4 Paciente 3. Afección de manos con fisuras. Tratamiento con emoliente, queratolíticos suaves y reparadores epiteliales.

Figura 5 Paciente 4. Complicación de impetiginización sobre piel xerótica en cara y paroniquia.

Dermatitis por radiación y cetuximab

La radiación es actualmente un pilar dentro del tratamiento de diversas neoplasias[35,37]. El uso de radioterapia más cetuximab es considerado el tratamiento de referencia para los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello localmente avanzados y el carcinoma colorrectal[38,39].

Existen algunos reportes de dermatitis por radiación severa al combinar estas 2 terapias[40,41], con índices de un 48-50% en grado III o IV[42].

Como se mencionó previamente, los inhibidores del EGFR pueden tener repercusiones a nivel cutáneo asociadas a la respuesta inflamatoria e inmunitaria. A nivel tumoral, cetuximab incrementa la sensibilidad de las células a la radiación[43]. Al combinar ambas terapéuticas, la interacción induce una respuesta inflamatoria más acusada a nivel dermo-epidérmico, lo cual genera un daño que se manifiesta en forma de eritema, edema, mayores niveles de descamación, ampollas con exudado seroso y en algunas ocasiones necrosis (fig. 6).

Todo lo anterior puede además retrasar el proceso de recuperación cutánea y complicarse con procesos infecciosos secundarios.

Ha sido necesario modificar el cuadro clínico de la evolución debido a las diferencias clínicas (tabla 1).

En nuestra experiencia, la radiodermitis se ha presentado en grados II-III con edema importante, incremento de la descamación y, en algunos casos, se presentan fisuras y costras hemorrágicas.

Al igual que con el rash, la tendencia del manejo de estos pacientes se inclina hacia la profilaxis y, cuando no se logra, entonces hacia el manejo de la fase aguda, incluso

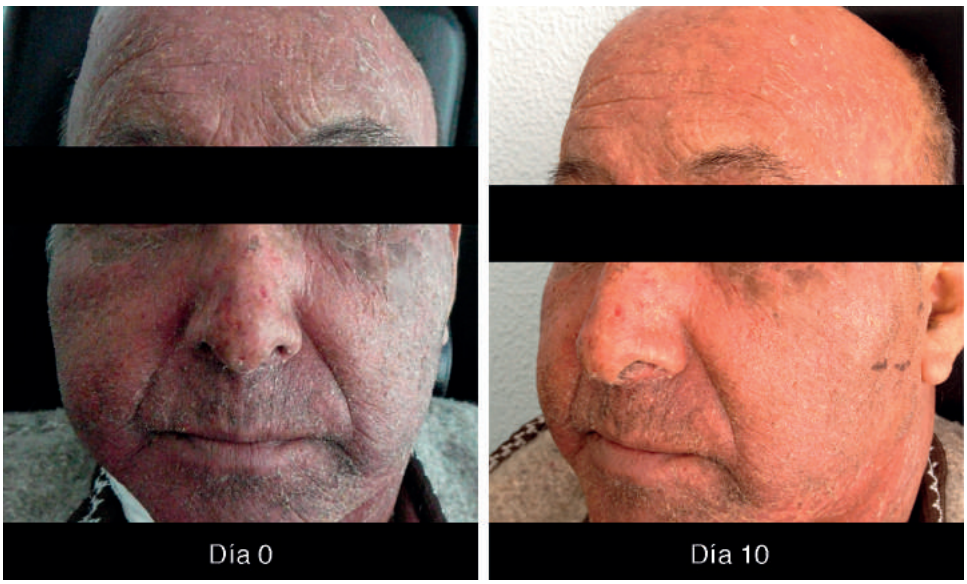

Figura 6 Paciente 5. Xerosis y edema con fisuras en paciente sometido a tratamiento con inh EGF y radioterapia.

Tabla 1 Tabla modificada de evaluación en pacientes con radiodermitis y uso concomitante de inh EGF

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Modificación asociada a medicamentos	Eritema, leve descamación seca	Eritema de moderado a severo Descamación severa. Costras no hemorrágicas confinadas mayormente a pliegues	Descamación húmeda o costras hemorrágicas. No respetan pliegues. Sangrado inducido por traumatismo menor o abrasión. Sobreinfecciones que requieren antibióticos sistémicos	Áreas extensas y confluentes de costras hemorrágicas y ulceración (> 50% área afectada) Sangrado espontáneo (> 40% área afectada) Necrosis ulceración con destrucción extensa

en revisiones sistemáticas. La fase aguda de la dermatosis puede ser desde muy pruriginosa hasta dolorosa, además de que presenta un componente cosmético puesto que tiene el potencial de generar procesos de cicatrización anormal. Existen 39 estudios, de los cuales 36 se enfocan en la profilaxis y 3 en el manejo agudo[44].

Nuevamente, se deben indicar medidas generales de cuidado de la piel[45], como el uso de emolientes, agua termal, bepantenol y pentoxifilina. Los corticoides tópicos muestran una reducción importante de la severidad de la reacción; sin embargo, son muchos los que han sido evaluados[46,47].

En el manejo de la fase aguda, los corticoides también funcionan de forma adecuada, mejorando los síntomas de ardor e inflamación[48]. Otros remedios, como el ácido hialurónico, sucralfato, caléndula y apósitos de diferentes materiales, también han sido utilizados con el propósito de reparar la piel dañada[49].

Es importante considerar que estos pacientes normalmente presentan dolor, de modo que es necesario agregar analgesia en algunos casos.

Finalmente, es preciso considerar que el seguimiento de estos pacientes debe ser semanal dependiendo del grado de radiodermitis, esto en razón de la rápida evolución que pueden tener hacia una fase ampollosa o necrótica. Se considera que, en caso de grado III, debe valorarse la suspensión de la radioterapia, no de cetuximab; sin embargo, un grado IV requiere de la suspensión de ambas terapéuticas[50].

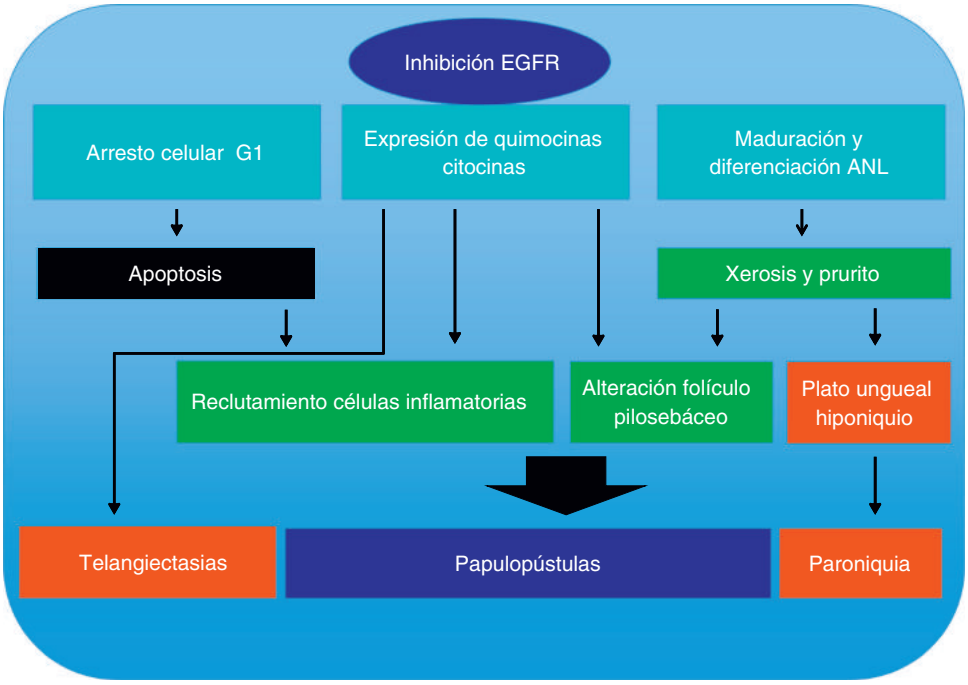

Figura 7 Mecanismo fisiopatológico de las manifestaciones cutáneas generadas por inh EGF.

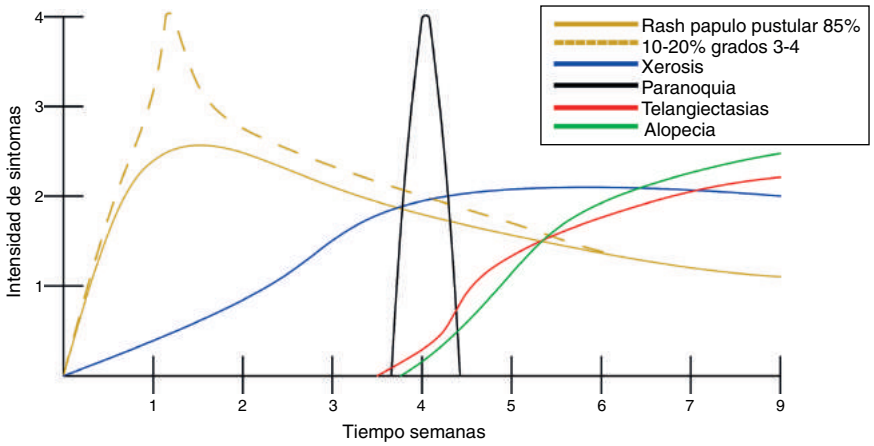

Figura 8 Comportamiento en tiempo de los efectos secundarios cutáneos generados por inh EGF.

Discusión

Si bien la evidencia disponible es mucha, poco es el soporte en apoyo del uso de agentes específicos. Es necesario evaluar protocolos que sugieran eficacia.

Los efectos secundarios de los anticuerpos inhibidores del EGFR (figs. 7 y 8) son predecibles y susceptibles de tratamiento, de modo que es claro que el futuro radica en la prevención.

Se requiere de una actitud proactiva y de un abordaje interdisciplinario a fin de establecer un manejo profiláctico y de este modo limitar la incidencia y la severidad de los síntomas asociados al uso de este tipo de medicamentos, ofreciendo a los pacientes mayores niveles de tolerancia, mejorando la calidad de vida y optimizando los beneficios que estos medicamentos ofrecen a los pacientes al disminuir la necesidad de reducción o abandono del tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. J Clin Oncol. 2003;21:2787–99.
2. Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. J Biol Chem. 1990;265:7709–12.
3. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. Cell. 2010;141:1117–34.
4. Saveria P, Mascia F, Marianiand V. The epidermal growth factor receptor system in skin repair and inflammation. J Invest Dermatol. 2008;128:1365–74.
5. Sinclair R. Anticipating and managing the cutaneous side effects of epidermal grow factor receptor inhibitors. Asia Pac J Clin Oncol. 2014;10 Suppl. 1:11–7.
6. Marshall J. Clinical implications of the mechanism of epidermal growth factor receptor inhibitors. Cancer. 2006;107:1207–18.
7. Rodeck U, Jost M, Kari C, et al. EGF-R-dependent regulation of keratinocyte survival. J Cell Sci. 1997;110:113–21.
8. Lacouture M. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. Nat Rev Cancer. 2006;6:803–12.
9. Tuschil A, Lam C. Interleukin-8 stimulates calcium transients and promotes epidermal cell proliferation. J Invest Dermatol. 1992;99:294–8.
10. Addison CL, Daniel TO, Burdick MD. The CXC chemokine receptor 2, CXCR, is the putative receptor for ELR + CXC chemokine-induced angiogenic activity. J Immunol. 2000;165:5269–77.
11. Gillitzer R, Goelbeler M. Chemokines in cutaneous wound healing. J Leukoc Biol. 2001;69:513–21.
12. Potthoff K, Hofheinz R, Hassel J, et al. Interdisciplinary management of EGFR- inhibitors- induced skin reactions: A German expert opinion. Ann Oncol. 2011;22:524–35.
13. Hu JC, Sadeghi P, Printer Brown LC, et al. Cutaneous side effets of epidermal grwth factor receptor inhibitors: Cloinical presentation, phatogenesis and management. J Am Acad Dermatol. 2007;56:317–26.
14. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, et al. Phase I and Pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced solid malignances. J Clin Oncol. 2001;19:3276–9.
15. González V, Díaz Mathé A, Santos A, et al. Manifestaciones cutáneas de nuevas drogas oncológicas: inhibidores del receptor de facto de crecimiento epidérmico. Dermatol Argent. 2008;14:276–80.
16. Bouche O, Brixi-Benmansour H, Bertin A, et al. Trichomegaly of the eyelash following treatment with cetuximab. Ann Oncol. 2005;16:1711–2.
17. Lacouture M, Mitchell E, Piperdi B, et al. Skin tocixicity evaluatiom protocol with panitumumab, a phase II, open label, randomized trial evaluating the impact of a pre-Empitve skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010;28:1351–7.
18. Joshi SS, Ortiz S, Witherspoon NJ, et al. Effects if epidermal growth factor receptor inhibitor indiced dermatologic toxicities on quality of life. Cancer. 2010;116:3916–23.
19. Lynch Tj, Kim E, Eaby B, et al. Epidermal groth factor receptor inhibitor associates cutaneous toxicities: An envolving paradigm in clinical management. Oncologist. 2007;12:610–21.
20. Roé E, Garcia Muret MP, Marcuello E, et al. Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: A prospective study of 30 patients. J Am Acad Dermatol. 2006;55:429–37.
21. Segaert S, van Custem. Clinical signs, phatophysiology and managment of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. Ann Oncol. 2005;16:1425–33.
22. Peggy A, Wu Yevgeniy Balagula, Lacoture M, et al. Prophylaxis and treatment of dermatology adverse events from

epidermal growth factor receptor inhibitors. Curr Opin Oncol. 2011:343–51.
23. Mellidez Barroso JC, Costa T, Juliao I, et al. Añteraciones cutáneas inducidas por terapéuticas moleculares dirigidas (I): inhibidores EGFR. Rev Int Grupos Invest Oncol. 2012;1:13–22.
24. Melosky B, Burkes R, Rayson T, et al. Management of skin rash during EGFR target monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. Curr Oncol. 2010;16:16–26.
25. Byun HJ, Lee JL, Yang KH, et al. Dayli skin care habits and the risk of skin eruption ans symptoms in cAncer patients. Ann Oncol. 2012;23:1992–8.
26. Scope A, Agero AL, Sthepen W, et al. Randomized doble-blind trial of profilactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab. Associates acné- like eruption. J Clin Oncol. 2007;25:5390–6.
27. Thong YH, Ferrante A. Inhibition of mitogen-induced human lunphocyte proliferative responses by tetracycline analogues. Clin Exp Immunol. 1979;35:443–6.
28. Ingham E, Turnbull L, Kearney JN. The effects of minocycline and tetracycline on the mitotic response of human peripherial blood- lynphocytes. J Antimicrob Chemother. 1991;27:607–17.
29. Majeski JA, Alexander JW. Evaluation of tetracyline in the neutrophil chemotactic response. J Lab Clin Med. 1997;90:259–65.
30. Esterly NB, Furey NL, Flanagan LE. The effect of antimicrobial agents on leucocyte chemotaxis. J Invest Dermatol. 1978;70:51–5.
31. Sapadin A, Fleishchermajer R. Tetracylines: Nonantibiotic properties and their clinical implications. J Am Acad Dermatol. 2006;54:258–65.
32. Ocvirk J. Management of cetuximab induced skin toxicity with the prophylactic use of topical vitamin K cream. Radiol Oncol. 2010;44:265–6.
33. Yevgeniy B, Claus G, Myskowski P, et al. Clinical presentation and managment of dermatological toxicities of EGFR Inh. Int Journ Der. 2011;150:129–46.
34. Van Custsem E. Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer. Oncologist. 2006;11:1010–7.
35. Jatoi A, Thrower A, Sloan JA, et al. Does sunscreen prevent epidermal growth factor receptor inhibitor induced rash? Result of a placebo controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N05C4). Oncologist. 2010;15:1016–22.
36. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologictoxicities. Comprehensive review of EGFRI-related dermatologic toxicities with therapeutic guidelines from the Multinational Association for Supportive Care in Cancer Skin Toxicity Study Group. Supporter Care in Cancer. 2011;19:1079–95.
37. Esco R, Valencia J, Polo S. Raadioterapia y citoprotección: estado actual. Oncología (Barcelona). 2004;27:40–6.
38. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006;354:567–78.
39. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v184–6.
40. Berger B, Belka C. Severe skin reaction secondary to concomitant radiotherapy plus cetuximab. Radiat Oncol. 2008;3:5.
41. Merlano M, Russi E, Benasso M, et al. Cisplatin-based chemoradiation plus cetuximab in locally advanced head and neck cancer: A phase ii clinical study. Ann Oncol. 2011;22:712–7.
42. Garza Salazar DP, Ocampo Candiani J. Dermatitis por radiación. Generalidades y su asociación con cetuximab. Med Cutan Iber Lat Am. 2010;38(3):127–33.
43. Harari PM, Huang SM. Head and neck cancer as a clinical model for molecular targeting of therapy: Combining EGFR blockade with radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;49:427–33.
44. Salvo N, Barnes E, van Draanen J, et al. Prophylaxis and management of acute radiation induce skin reactions: A sustematic review of the literarure. Curr Oncol. 2010;17:94–112.
45. Roy I, Fortin A, Larochell M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: A randomized study. Radiother Oncol. 2001;58:333–9.
46. Lindman AH, Swartling C, Berne B, et al. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. Radiother Oncol. 2001;59:257–65.
47. Omidvari S, Saboori H, Mohammadianpanah M, et al. Topical betamethasone for prevention of radiation dermatitis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2007;73:209–15.
48. Schumuth M, Wimmer MA, Hofer S, et al. Topical corticosteroid therapy for acute radiation dermatitis:a prospective, randomized, doble- blind study. B J Dermatol. 2002;146:983–91.
49. Kumar S, Juresic E, Barton M, et al. Management of skin toxicity during radiation therapy: a review of the evidence. J Med Imaging Oncol. 2010;54:264–79.
50. Bernier J, Russi EG, Homey B, et al. Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Proposal for a revised grading system and consensus management guidelines. Ann Oncol. 2011;22:2191–200.

Gaceta Mexicana de Oncología. 2016;**15(1)**:40–42

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA
www.elsevier.es/gamo

CASO CLÍNICO

Acrometástasis en miembro inferior por adenocarcinoma pulmonar

Elena Espinosa Muñoz*, Diego Ramírez Ocaña, Ana María Martín García y Carmen Puentes Zarzuela

Unidad de Gestión Clínica de Medicina Nuclear, Hospital Regional Universitario de Málaga, España

Recibido el 18 de noviembre de 2015; aceptado el 14 de enero de 2016
Disponible en Internet el 8 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE
Carcinoma células no pequeñas pulmonar;
Metástasis;
Extremidad inferior

Resumen Se presenta el caso de un paciente que refiere un cuadro de dolor en el miembro inferior izquierdo, más acusado en zona pretibial, atraumático, desde hace 6 meses. El dolor, de características no mecánicas, era refractario al tratamiento, constante, impidiendo el descanso nocturno. Se realizaron estudios complementarios cuyo primer diagnóstico fue osteomielitis, iniciándose tratamiento antibiótico. Al no ceder el cuadro, fue evaluado nuevamente con el diagnostico final de acrometástasis en el miembro inferior izquierdo como primer signo clínico de un adenocarcinoma pulmonar.

Acrometástasis en miembro inferior secundaria a un caso de adenocarcinoma pulmonar es infrecuente y suele proceder de cáncer colorrectal y/o tracto urogenital. En ocasiones puede inducir a una sospecha diagnostica errónea, con el consiguiente retraso en el diagnóstico.
© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

KEYWORDS
Carcinoma;
Non-small-cell lung;
Metastasis;
Lower limb

Lower limb acrometastasis due to lung adenocarcinoma

Abstract The case is presented of a patient who referred to a clinical history of non-traumatic pain, of six months onset, in the left lower limb, which was more intensive in pretibial region. The pain was non-mechanical in character, treatment resistant, constant, and with night rest difficulty. Several tests were performed, with osteomyelitis being the primary diagnosis, and antibiotics were started. There was no improvement, and the patient was evaluated again, with the final diagnosis of left lower limb acrometastasis as the first clinical sign of lung adenocarcinoma.

* Autor para correspondencia. Hospital Regional Universitario de Málaga, Avenida Carlos Haya s/n 29010, Teléfono: +34 951291199.
Correo electrónico: elenaespinosamunoz@gmail.com (E. Espinosa Muñoz).

http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.02.001
1665-9201/© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Acrometastasis in lower limbs due to lung adenocarcinoma is uncommon and usually arises from colorectal or urogenital cancer. Occasionally it may be lead to an erroneous suspicion resulting in a delay in diagnosis.
© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

Las acrometástasis generalmente se presentan en el contexto de una enfermedad metastásica diseminada, apareciendo en el 0,3 al 3% de los casos[1]. Sin embargo, excepcionalmente pueden presentarse como el primer signo de una enfermedad metastásica. Según la localización de las acrometástasis, puede sospecharse la naturaleza del tumor primario. Las localizadas en los miembros superiores provienen de cáncer de pulmón en primer lugar, seguido de carcinoma de mama. Sin embargo, las metástasis óseas en los miembros inferiores, son infrecuentes y suelen proceder de cáncer colorrectal y tracto urogenital[1].

Caso clínico

Presentamos un caso de acrometástasis en el miembro inferior izquierdo como primer signo clínico de un adenocarcinoma pulmonar.

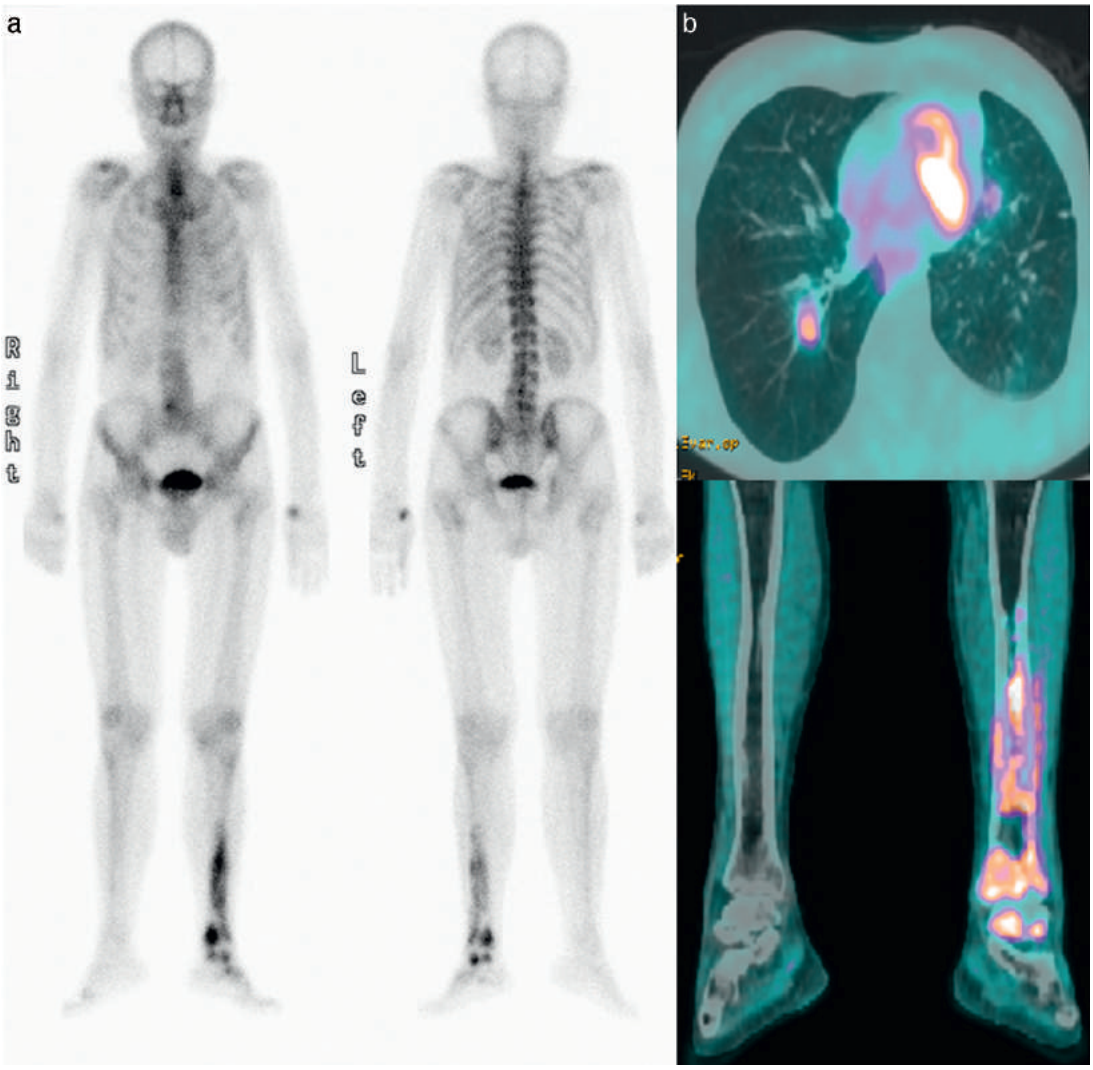

Figura 1 a) Gammagrafía ósea: depósitos patológicos de radiotrazador en la mitad inferior de la tibia, el peroné y el tarso izquierdos, indicativos de infiltración metastásica. b) PET-TC: captaciones hipermetabólicas a nivel de lóbulos pulmonares superior izquierdo e inferior derecho, segmento V-VI hepático, adenopatías en hilio hepático y retroperitoneales, captación en el tercio proximal de fémur derecho con múltiples focos hipercaptantes en la tibia, el peroné y los huesos del pie izquierdo, compatibles con metástasis.

Varón de 74 años, exfumador y con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En seguimiento otorrinolaringológico por carcinoma de laringe tratado con cirugía y radioterapia hace 13 años. En estudio por Atención Primaria por un cuadro de 6 meses de evolución de dolor en el miembro inferior izquierdo, más acusado en zona pretibial, atraumático, motivo por el cual había acudido a Urgencias en varias ocasiones. El dolor era constante, de características no mecánicas, que impedía el descanso nocturno y refractario al tratamiento. El paciente se encontraba afebril y presentaba una ligera pérdida de peso. Inicialmente, la radiografía simple del miembro inferior izquierdo no mostraba hallazgos significativos. Se realizó una resonancia magnética y una gammagrafía ósea ante la sospecha de posible osteomielitis, complementándose el estudio con galio-67 citrato y leucocitos marcados con Tc99m-HMPAO. Las pruebas realizadas descartaron causa infecciosa. Ante la persistencia de la clínica, acude nuevamente a Urgencias e ingresa en el servicio de Medicina Interna con la sospecha diagnóstica de osteítis tumoral.

Durante su ingreso se realizan una radiografía y una TC de tórax, con resultado de gran masa en el lóbulo superior izquierdo, con extensión hasta el hilio izquierdo, derrame pleural y pérdida de volumen asociado, con amputación del bronquio del lóbulo superior izquierdo, indicativo de proceso neoformativo. El diagnóstico anatomopatológico fue de carcinoma pobremente diferenciado, patrón sólido, con perfil inmunohistoquímico de adenocarcinoma pulmonar. El análisis molecular del EGFR no detectó ausencia de mutaciones detectables en los exones 18 a 212 de EGFR. La analítica presentó niveles altos para fosfatasa alcalina, transaminasas y marcadores tumorales; para complementar el estudio de extensión, se realizó gammagrafía ósea y PET-TC (fig. 1), cuyos resultados fueron compatibles con enfermedad tumoral diseminada.

El paciente se encontraba en tratamiento con corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, neurolépticos y mórficos, con escasa respuesta, iniciándose radioterapia local paliativa con leve mejoría del dolor. Se optó por seguir con tratamiento radioterápico e inicio de quimioterapia.

Discusión

El cáncer de pulmón representa el 15% de todos los cánceres y es la principal causa de muerte por cáncer en la mayoría de los países industrializados[2,3].

La incidencia de la variante histológica de adenocarcinoma ha aumentado de forma significativa en los últimos años y en la actualidad constituye el 35-50% de los casos de cáncer de pulmón. Suelen desarrollarse en la periferia del pulmón y la característica histológica fundamental es la formación de estructuras glandulares atípicas con formación de moco. En general, son heterogéneos y están compuestos por más de un subtipo en más del 80% de los casos[2,3].

En el momento del diagnóstico de cáncer de pulmón, se aprecian metástasis óseas en el 3-60% de los pacientes y un 40% de ellos se encuentran asintomáticos[4]. Dichas metástasis afectan con frecuencia a vértebras, costillas y huesos de la pelvis, siendo el dolor el síntoma fundamental[5]. El cáncer de pulmón invade precozmente la vascularización arterial, por lo que es más probable la afectación distal de extremidades[6].

Las acrometástasis suelen aparecer con la enfermedad avanzada, son de mal pronóstico y el tratamiento se dirige a paliar el dolor[1]. Son de difícil diagnóstico, confundiéndose frecuentemente con procesos benignos como panadizos, traumatismos, artritis reumatoide, osteomielitis o gota[1,7]. De esta manera, la metástasis ósea distal de nuestro paciente se interpretó como una osteomielitis en función de las pruebas de imagen iniciales. El enfoque terapéutico-paliativo incluye quimioterapia, legrado y amputación de lesiones solitarias en huesos cortos cuando no hay respuesta a medicación analgésica y/o radioterapia (reservada para lesiones múltiples)[1,7].

Conclusiones

Parece indicado, ante un cuadro de dolor constante, progresivo, atraumático y refractario al tratamiento, descartar la posible existencia de un tumor primario, entre ellos el de origen pulmonar, como causante de acrometástasis. Por lo tanto, es importante la realización de una historia clínica completa y una exploración física minuciosa, así como la correcta valoración en los hallazgos de las pruebas de imagen, ya que dichas lesiones malignas pueden presentar similitudes con otros procesos benignos e inducir a un retraso en el diagnóstico. Un diagnóstico precoz implicaría mayor supervivencia, siendo esta ya de por sí baja, apenas alcanza un 15% a los 5 años[2].

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Borobio León G, García Plaza A, García Cepeda I, et al. Metástasis en mano de adenocarcinoma de recto. Un caso excepcional. Cir Esp. 2010;88(3):188–205.
2. Agustí García-Navarro C, Marrades Sicart R, Molins López Rodó L. Tumores broncopulmonares. En: Farreras-Rozman C, editor. Medicina Interna, 1, 17.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 722–34.
3. Ho Yun L, Joungho H, Kyung Soo L, et al. Lung adenocarcinoma as a solitary pulmonary nodule: Prognostic determinants of CT, PET, and histopathologic findings. Lung Cancer. 2009;66:379–85.
4. Mitjavila Casanovas M, García Cañamaque L. Patología ósea metastásica y tumores óseos primarios. En: Soriano Castrejón A, Martín-Comín J, García Vicente AM, editores. Medicina Nuclear en la práctica clínica. 2.ª ed. Madrid: Aula Médica; 2012. p. 101–21.
5. Ettinger DS. Cáncer de pulmón y otras neoplasias pulmonares. En: Cecil-Goldman L, editor. Tratado de Medicina Interna, 1, 24.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 1267–75.
6. Ziessman HA, OMalley JP, Thrall JH. Skeletal scintigraphy. En: Thrall JH, editor. Nuclear Medicine. 3rd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p. 113–58.
7. Lucilli N, Mattacheo A, Palacios A. Acrometástasis por cáncer de pulmón. A propósito de un caso. Arch Bronconeumol. 2010;46(5):278–83.

Gaceta Mexicana de Oncología. 2016;**15(1)**:43–46

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA
www.elsevier.es/gamo

CASO CLÍNICO

Acrometástasis en astrágalo de adenocarcinoma endometrioide

Miguel Ángel Clara-Altamirano*, Dorian Yarih García-Ortega, Claudia Haydee Sarai Caro-Sánchez, Jorge Luis Martínez-Tlahuel, Héctor Martínez-Said y Mario Cuéllar-Hubbe

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

Recibido el 27 de octubre de 2015; aceptado el 14 de enero de 2016
Disponible en Internet el 8 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE
Acrometástasis;
Adenocarcinoma endometrioide;
Astrágalo

Resumen

Introducción: El término acrometástasis se utiliza para definir a las metástasis distales de codos y rodillas, son poco comunes, y solo representan el 0.1% de todas las lesiones óseas metastásicas. El adenocarcinoma endometrioide (AE) es el cáncer más frecuente en el tracto genital femenino en los países desarrollados. Las metástasis óseas son raras en el AE.

Reporte de caso: Mujer de 57 años, que inicia con sangrado transvaginal, ultrasonido y biopsia de endometrio con reporte de AE moderadamente diferenciado, tratada inicialmente con histerectomía, linfadenectomía pélvica bilateral y paraaórtica más radioterapia externa 50.4 Gy, y braquiterapia intracavitaria. Seis meses después refiere dolor en tobillo izquierdo e incapacidad para la deambulación. Se realiza tomografía axial computarizada donde se observa lesión lítica expansiva de predominio en astrágalo. Por lo que se biopsia ósea con reporte de AE moderadamente diferenciado metastásico, se inicia tratamiento con radioterapia 30 Gy, se difiere el apoyo e inicia quimioterapia paliativa con paclitaxel y carboplatino en 6 ciclos, así como, aplicación mensual de ácido zoledrónico. Actualmente, a 12 meses de seguimiento, la paciente presenta buena evolución, sin dolor en tobillo izquierdo y tolerando la deambulación.

Conclusión: La estrategia de tratamiento en pacientes con acrometástasis aisladas continúa siendo motivo de controversia, existen pocos casos descritos en la literatura. Se considera habitualmente a la radioterapia externa como el manejo de elección de estas lesiones. Las acrometástasis son extraordinariamente raras, sin embargo debemos tenerlas en cuenta en aquellos pacientes con cáncer que presentan dolor intenso en manos y pies, sin causa aparente.
© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

* Autor para correspondencia. Avenida San Fernando #22, Colonia sección XVI, C.P: 14080, México Distrito Federal. Teléfono: 56280400 y 56554766.
Correo electrónico: drmiguelclara@gmail.com (M.Á. Clara-Altamirano).

http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.02.006
1665-9201/© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

KEYWORDS
Acrometastasis;
Endometrioid adenocarcinoma;
Astragalus

Astragalus acrometastasis in endometrioid adenocarcinoma

Abstract
Introduction: The term acrometastasis is given to those metastases distal to the elbows and knees. They are rare and account for only 0.1% of all metastatic bone lesions. Endometrioid adenocarcinoma (EA) is the most frequent in the female genital tract cancer in developed countries. Bone metastases are rare in EA.
Case report: A 57 year old female 57 years presenting with trans-vaginal bleeding (TVB). The ultrasound and endometrial biopsy reported a moderately differentiated AE. This was initially treated with a hysterectomy, bilateral pelvic and para-aortic lymphadenectomy plus 50.4 Gy external radiotherapy, and intracavitary brachytherapy. Six months later she complained of pain in left ankle and inability to walk. Computed tomography showed an expansive lytic lesion, predominantly in the talus. As the bone biopsy reported a moderately differentiated metastatic endometrioid adenocarcinoma, treatment is initiated with radiotherapy of 30 Gy. Support was deferred and palliative chemotherapy started with paclitaxel and carboplatin in six cycles, as well as monthly application of zoledronic acid. Currently, after twelve months follow-up the patient has made good progress, with pain in left ankle, and tolerating walking.
Conclusion: The treatment strategy in patients with isolated acrometastasis remains controversial, and there are few cases described in the literature. External radiotherapy is usually considered as treatment of choice for these lesions. Acrometastasis is rare but should be taken into account in patients with cancer, who have unexplained severe pain in hands and feet.
© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

Se define como acrometástasis a aquellas metástasis óseas distales de codos y rodillas[1]. La primera descripción de estas fue realizada por Handley en 1906, en una lesión en mano[2], y en 1920 Bloodgood publicó el primer reporte de metástasis en el pie[3].

La enfermedad ósea metastásica es cada vez más diagnosticada en los pacientes con cáncer; sin embargo, las acrometástasis tan solo representan el 0.1% de todas las lesiones óseas metastásicas[1]. En la actualidad, el cáncer de pulmón representa el 50% de los casos publicados de acrometástasis[1].

El adenocarcinoma endometrioide (AE) es el cáncer más frecuente en el tracto genital femenino en los países desarrollados[4,5]. El primer síntoma que se presenta es el sangrado transvaginal entre el 75-90% de los casos, y la mayoría de las pacientes, al diagnosticarse, se encuentran en una etapa temprana (70-80% en estadio I)[4,5].

Los sitios más frecuentes de metástasis del AE son ganglios linfáticos, hígado y pulmones; mientras que las metástasis óseas son raras, con una frecuencia entre el 2-15%, encontrándose estas principalmente en vertebras, pelvis, costillas y esternón[4,5].

Caso clínico

Paciente mujer de 57 años de edad, que inicia cuadro clínico con sangrado transvaginal y dolor pélvico, por lo cual acude a valoración, se realizan estudios de extensión, entre ellos ultrasonido y toma biopsia endometrial, con reporte de AE y, por lo tanto, se le realiza histerectomía, linfadenectomía pélvica bilateral y paraaórtica con reporte histopatológico de adenocarcinoma endometrial de tipo endometrioide moderadamente diferenciado (G2), que infiltra a 0.1 cm de la superficie serosa del útero, con extensión a ambos parametrios, con permeación linfovascular presente, sin evidencia de lesión en márgenes quirúrgicos, adenopatías negativas (EC II FIGO), por lo que recibe tratamiento con radioterapia externa 50.4 Gy y braquiterapia intracavitaria. Durante su seguimiento, a 6 meses de terminado el tratamiento, refiere dolor intenso y edema en tobillo izquierdo, así como incapacidad para la deambulación. En las radiografías solicitadas observamos disminución en la densidad ósea de los huesos del tarso, y alteración en la morfología del hueso astrágalo (fig. 1). La tomografía axial computarizada de dicha región muestra lesión lítica expansiva de predominio en astrágalo con extensión a partes blandas y huesos del tarso (fig. 2), PET-CT con ^{18}F-fluordesoxiglucosa (FDG) con actividad tumoral a nivel de hueso astrágalo izquierdo con lesión lítica expansiva y afección de tejido blandos adyacentes (fig. 3). Por tal motivo se le realiza biopsia de astrágalo con reporte histopatológico de AE moderadamente diferenciado metastásico (fig. 4). Se inicia tratamiento con radioterapia 30 Gy en 10 fracciones, se difiere el apoyo y quimioterapia paliativa con paclitaxel y carboplatino en 6 ciclos, así como aplicación mensual de ácido zoledrónico, hasta completar 6 dosis. Actualmente, a 12 meses de detectada la enfermedad en el astrágalo izquierdo, la paciente presenta buena evolución, sin progresión de la enfermedad y tolerando la deambulación sin dolor (figs. 5 y 6).

Figura 1 Radiografía lateral del pie izquierdo, en donde se observa disminución en la densidad ósea de los huesos del tarso, y alteración en la morfología del hueso astrágalo.

Figura 2 Tomografía axial computarizada, corte sagital en donde se observa lesión lítica en astrágalo con destrucción de las corticales, y extensión a partes blandas y huesos del tarso.

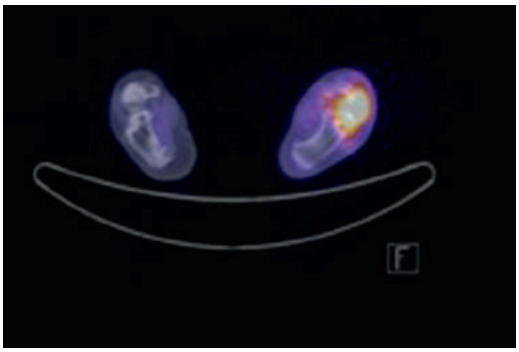

Figura 3 SPECT-CT, corte axial en donde se observa actividad tumoral en hueso astrágalo izquierdo con extensión a hueso calcáneo.

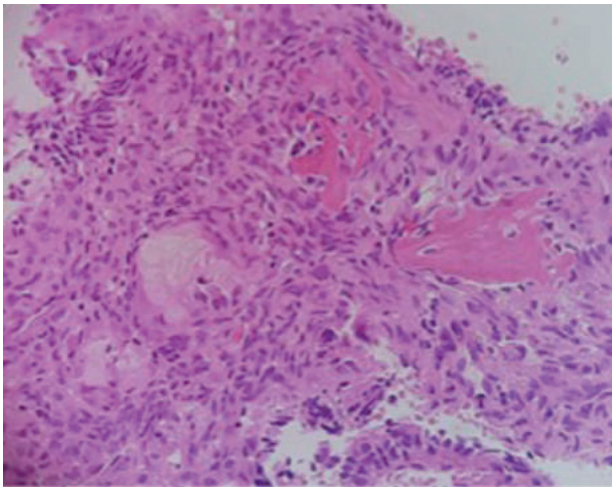

Figura 4 Rodeando al hueso residual (flecha) se observan osteoblastos reactivos, por la presencia de estructuras glandulares diversas, algunas con células con material mucoide en su interior ($\times$40).

Figura 5 Radiografía lateral del pie izquierdo, en donde se observa integración del astrágalo y huesos del tarso.

Discusión

Presentamos un caso de AE moderadamente diferenciado, con acrometástasis en astrágalo, condicionando dolor intenso y limitación funcional en la paciente, por lo que es manejada con quimioterapia paliativa, radioterapia y ácido zoledrónico. Estas medidas llevaron a la mejoría funcional de la paciente.

La estrategia de tratamiento en pacientes con acrometástasis aisladas continúa siendo motivo de controversia, ya que existen pocos casos descritos disponibles en la literatura, y de estos casos, los sitios afectados son diferentes. Por tal motivo, el tratamiento debe ser individualizado a cada paciente. Sin embargo, la estrategia comúnmente descrita para el manejo de estas lesiones en todos los reportes, consideran a la radioterapia como el tratamiento de elección para las acrometástasis[1,6–9,10]. Algunos autores sugieren la asociación de esta con bifosfonatos, en especial con el ácido zoledrónico, si las condiciones del paciente lo permiten[9,10,11].

A pesar de la rareza de las acrometástasis, es necesario tener un alto índice de sospecha en pacientes con

Figura 6 Vista anterior-posterior de la paciente, 12 meses después del inicio de los síntomas tolerando la deambulación.

antecedente de cáncer, que presentan dolor e inflamación en manos y pies, sin causa aparente[8].

El astrágalo es un hueso singular en cuanto a sus características anatómicas. Sin inserciones musculares o tendinosas en su superficie, esta se encuentra recubierta de cartílago entre un 60-70% de su extensión, manteniéndose en su posición gracias a las estructuras capsulares, ligamentosas y sinoviales que le unen a los huesos adyacentes. La arteria tibial posterior proporciona la mayor parte del aporte vascular intraóseo, al que también contribuyen en menor medida la arteria tibial anterior y la rama perforante anterior de la arteria peronea[12,13]. La cúpula del cuerpo del astrágalo se considera la parte más vulnerable al compromiso vascular, al carecer de una arteria nutricia propia, ser un hueso más denso y, por tanto, menos penetrable para la red vascular intraósea, y depender casi exclusivamente del aporte vascular de los pequeños vasos de las partes blandas que la rodean[14]. Todo esto condiciona que las metástasis en dicho sitio sean aún más raras.

En conclusión, la incidencia de metástasis óseas del AE es baja y, usualmente, conlleva un pobre pronóstico. Las acrometástasis son extraordinariamente raras, sin embargo debemos tenerlas en cuenta en aquellos pacientes con cáncer que presentan dolor intenso en manos y pies, sin causa aparente. El astrágalo es un sitio infrecuente de acrometástasis debido a sus características anatómicas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Stomeo D, Tulli A, Ziranu A, Perisano C, Maccauro V de S. Acrometastasis: A literature review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19:2906-2915.
2. Handley WS. Cancer of the Breast and its Operative Treatment. London: John Murray; 1906.
3. Bloodgood JC. Bone tumours, benign and malignant. Am J Surg. 1920;34:229–37.
4. Yoon A, Choi CH, Kim TH, et al. Bone metastasis in primary endometrial carcinoma: Features, outcomes, and predictors. Int J Gynecol Cancer. 2014;24:107–12.
5. Alvarado-Cabrero I. Adenocarcinoma de endometrio: Conceptos actuales; GAMO Vol. 11 Núm. 3, mayo-junio 2012.
6. Pasricha R, Tiwari A, Aggarwal T, Lal P. Carcinoma of uterine cervix with isolated metastasis to fibula and its unusual behavior: Report of a case and review of literature. J Cancer Res Ther. 2006;2:79–81.
7. Kehoe SM, Ferguson SE, Barakat RR, Soslow RA. Clinicopathologic features of bone metastases and outcomes in patients with primary endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2010;117: 229–33.
8. Leszek G, Andrzej D, Janusz P, et al. Isolated metastasis to the foot as an extremely rare presenting feature of primary endometrial cancer. Arch Med Sci. 2012;8:172–4.
9. Aiko S, Naoto F. Endometrial cancer diagnosed by the presence of bone metastasis and treated with zoledronic acid: A case report and review of the literature. Case Rep Oncol. 2010;3: 471–6.
10. Stefano U, Jonathan MM, Bakkum-Gameza JN, et al. Bone metastases in endometrial cancer: Report on 19 patients and review of the medical literature. Gynecol Oncol. 2013;130: 474–82.
11. Aiko Shigemitsu N, Furukawa Natsuki K, Hiroshi K. Endometrial cancer diagnosed by the presence of bone metastasis and treated with zoledronic acid: A case report and review of the literature. Case Rep Oncol. 2010;3:471–6.
12. Mulfinger GL, Trueta J. The blood supply of the talus. J Bone Joint Surg Br. 1970;53B:160–7.
13. Peterson L, Goldie IF, Lindell D. The arterial supply of the talus. Acta Orthop Scand. 1974;45:260–7.
14. Ladero F, Concejero V. Fracturas del astrágalo. Rev Ortop Traumatol. 2004;48:145–56.

Gaceta Mexicana de Oncología. 2016;**15(1)**:47–51

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA
www.elsevier.es/gamo

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tumores metastásicos de ovario. Un reto diagnóstico y terapéutico

Hugo Vázquez García, Alhely López Arias[1], Jessica Elizabeth Salazar Campos[1], Delia Pérez Montiel, Verónica Villavicencio Valencia y David Cantú de León*

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

Recibido el 26 de enero de 2015; aceptado el 10 de diciembre de 2015
Disponible en Internet el 7 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE
Tumores metastásicos;
Ovario;
Krukenberg

Resumen Los ovarios son sitios frecuentes de metástasis, siendo el principal órgano reproductor afectado. Se describe que entre el 10 al 20% de los tumores bilaterales de ovario serán de origen metastásico. Es posible dividirlos en tumores metastásicos no Krukenberg y tumores de Krukenberg; cada uno de ellos puede tener características particulares en cuanto a edad de presentación y pronóstico. El diagnóstico histopatológico puede ser un verdadero reto, requiriéndose en ocasiones estudios especiales de inmunohistoquímica para poder identificar el sitio del tumor primario. No es posible definir un protocolo de tratamiento para estas pacientes, ya que los múltiples orígenes primarios de las neoplasias y su diversa extensión lo dificultan, conllevando a un mal pronóstico al momento de su diagnóstico. Las características evolutivas y pronósticas son determinadas por el comportamiento biológico del tumor primario y no tanto por la presencia de enfermedad metastásica al ovario.
© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

KEYWORDS
Metastatic tumours;
Ovaries;
Krukenberg

Metastatic ovarian tumours. A diagnostic and therapeutic challenge

Abstract The ovaries are common sites of metastases, being the most common reproductive organ affected. Between 10% and 20% of bilateral ovarian tumours are considered to be metastatic disease. They can be divided into non-Krukenberg metastatic tumours or Krukenberg tumours, each of which can have particular characteristics regarding age of presentation and prognosis. Histopathological diagnosis can be a real challenge, which will require of special immunohistochemistry stains to identify the primary tumour site. It is not possible to define

* Autor para correspondencia. Subdirección de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Cancerología de México. Tlalpan, México D.F. Av. San Fernando No. 22, Col. Sección XVI Delegación Tlalpan, C.P. 14080 México, D.F.
Correo electrónico: dcantude@gmail.com (D. Cantú de León).
[1] Ambos autores participaron en forma similar en la realización de este trabajo.

http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.01.002
1665-9201/© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

a treatment protocol for these patients, since the multiple primary sources of neoplasms and its diverse extension hinder this, leading to a poor prognosis at the time of diagnosis. Clinical course and prognosis are determined by the biological behaviour of primary neoplasm and not so much by the presence of metastasis to the ovary.
© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

El ovario es un blanco frecuente de metástasis de neoplasias malignas provenientes de sitios distantes y constituye el principal órgano reproductor femenino afectado por este tipo de lesiones[1-4].

Los tumores metastásicos a ovario representan aproximadamente del 5 al 6% de la totalidad de los tumores malignos de ovario en la literatura internacional. Sin embargo, en zonas geográficas donde el cáncer gástrico se considera endémico, esta incidencia puede ser tan alta como hasta del 30%[1,4,5].

Los tumores metastásicos a ovario carecen de un abordaje diagnóstico y un tratamiento estandarizado en la literatura internacional, lo que conlleva un mal pronóstico al momento de su diagnóstico, siendo difícil conocer con precisión la incidencia real de este tipo de tumores, ya que pueden ser encontrados incidentalmente durante la cirugía como tratamiento primario de alguna otra patología, en la autopsia o en el momento de realizarse una ooforectomía profiláctica[1,2,6,7].

Se estima que el 70% de las metástasis a ovario son bilaterales. Por otra parte se describe que entre el 10 y el 20% de los tumores bilaterales de ovario son de origen metastásico. Un bajo porcentaje de las pacientes afectadas tienen bien documentado el diagnóstico de neoplasia maligna en algún otro sitio, ya que en la mayoría de los casos ocurre como primera manifestación de la enfermedad[3,8].

Tumor metastásico no Krukenberg

La mayoría de los tumores metastásicos no Krukenberg a ovario son originados del tracto gastrointestinal, mama y de origen ginecológico, más comúnmente: estómago, colonrecto, vía biliar, mama y endometrio; otros sitios primarios pero de raro involucro son: intestino delgado, apéndice cecal, páncreas, cuerpo uterino, cérvix, vejiga y pelvis renal[1,2,5,9,10]. La leucemia y los linfomas también han sido descritos como neoplasias que afectan estos órganos; sin embargo, a estos se les denomina infiltración, y no propiamente enfermedad metastásica[11].

Las pacientes con metástasis ováricas tienden a ser más jóvenes que las que presentan el mismo tipo de tumor primario sin afección ovárica. Esto mismo se describe al comparar tumores metastásicos a ovario de origen ginecológico contra los de origen no ginecológico[2,6,12-14].

Se han descrito varias vías de propagación para las metástasis a ovario: por contigüidad, vía sanguínea, vía linfática y transperitoneal. El mecanismo por el cual las células metastásicas de origen no ginecológico llegan al ovario es incierto, a excepción del caso de diseminación directa, si bien se acepta que en la mayor parte de los casos el mecanismo es por vía linfática o sanguínea[1,3,9,11,15,16].

Megibow et al., en un intento por explicar la selectividad de las células neoplásicas hacia el ovario, postularon en 1985 que la vascularidad ovárica aumentada de la mujer fértil o la superficie lesionada por una reciente ovulación pueden ser factores determinantes para la alta incidencia de metástasis a ovario en las mujeres premenopáusicas[17]. Por su parte, Lou et al. proponen que la sobreexpresión del factor vascular-endotelial de crecimiento (VEGF), las metaloproteínas proteolíticas tipo 2 y 9 y la molécula de adhesión CD44v6 son factores determinantes en el proceso de invasión y metástasis de los tumores[18].

Desde el punto de vista clínico, los tumores metastásicos a ovario, al igual que los primarios de ovario, suelen evolucionar silenciosa y libremente hacia el abdomen sin producir molestias, hasta que adquieren un volumen considerable. Aunque se ha descrito que hasta en el 90% de las ocasiones las pacientes presentan sintomatología de involucro ovárico como lo es el dolor pélvico y signos de compresión de órganos pélvicos, no resulta extraño que se consulte por aumento del perímetro abdominal, o que sea detectado al azar durante un examen físico[2,4,5,19].

En algunos casos es difícil distinguir si se trata de un tumor primario de ovario o metastásico. Esto especialmente ocurre con el cáncer de colon, en el cual se describe que el 45% de los tumores metastásicos de colon a ovario se diagnostican previamente como primarios de ovario. Las metástasis de adenocarcinoma de colon son los tumores que simulan con mayor frecuencia un carcinoma primario de ovario, estimándose que del 10 al 30% de las mujeres con carcinoma de colon presentarán focos tumorales secundarios en el ovario[1,2,13,20,21]. A simple vista son indistinguibles del carcinoma ovárico primario, y en el examen macroscópico se ve que en muchas ocasiones simulan un cistadenocarcinoma primario del ovario[22,23], tal como se muestra en la figura 1.

Tumor de Krukenberg

Una interesante neoplasia de ovario de carácter metastásico es, sin duda, el denominado tumor de Krukenberg, que puede llegar a constituir del 30 al 40% de los cánceres metastásicos en este órgano, incidencia que puede variar según el área geográfica estudiada y la incidencia propia de los

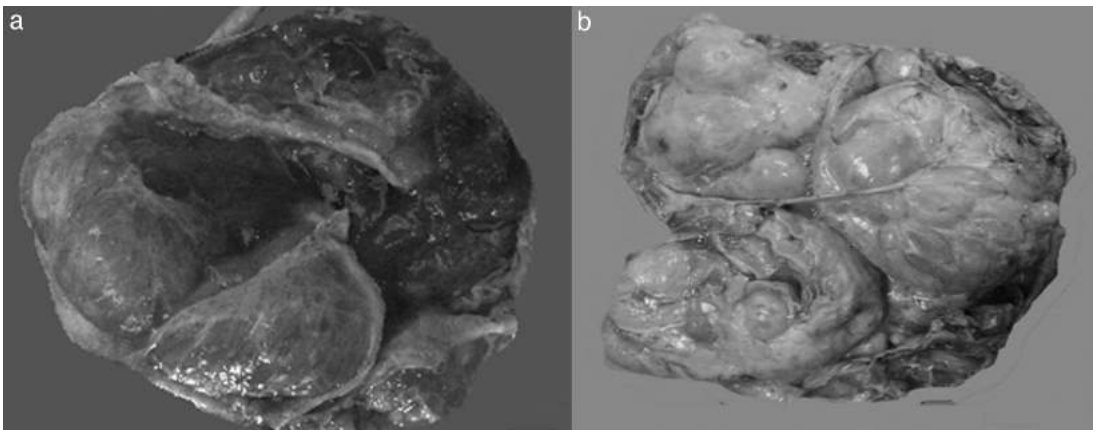

Figura 1 Fotos comparativas de una neoplasia mucinosa primaria de ovario (a) y un adenocarcinoma mucinoso metastásico a ovario (b). A simple vista no es posible distinguir entre una neoplasia primaria y una metastásica, ya que ambas son de gran tamaño, multiloculares y con presencia de abundante mucina.

tumores primarios. El tumor de Krukenberg puede constituir del 1 al 2% de los tumores malignos de ovario en algunas instituciones[7,14,19,24].

El término «tumor de Krukenberg» es frecuentemente usado de manera errónea para designar todas las metástasis a ovario provenientes del tracto gastrointestinal, o cualquier metástasis que afecte al ovario, sin importar su origen, pasando por alto las características histológicas propias del tumor de Krukenberg[11].

Este tumor fue descrito por primera vez en 1896 por Friedrich Krukenberg[7,8,19,24,25] como un fibroma primitivo que se distingue por células mucosecretoras en forma de *bague à châton* (anillo de sello)[8]. En 1854, sir James Paget fue uno de los primeros en describir un tumor similar al que porta el nombre de tumor de Krukenberg en la actualidad: en su escrito *Lectures notes on surgical pathology* describió una distintiva forma de tumor de ovario asociado a cáncer mamario o gástrico de naturaleza firme y fibrosa, mas no describe si el tumor en ovario era primario o secundario[5,8].

Puede ocurrir a cualquier edad, se observa más frecuentemente alrededor de 30 a 40 años, y es mucho menor su incidencia durante la menopausia. Su evolución clínica se caracteriza por el crecimiento rápido; el proceso ocurre de manera bilateral en el 60 al 80% de los casos, a menudo acompañado de ascitis[5,8,10,11,24,26-28].

Desde el punto de vista macroscópico, constituyen tumores sólidos que tienden a conservar la forma general de los ovarios; su superficie es lisa, irregularmente esférica, aunque puede ser francamente nodular. Además, aunque hayan alcanzado un tamaño considerable, están generalmente propensos a quedar libres, sin adherencias a estructuras circundantes, son de tamaño promedio de 10 cm y rara vez exceden los 20 cm. En la superficie de corte son predominantemente blanco grisáceo o amarillo pálido, con frecuentes áreas de coloración café o roja en presencia de necrosis o hemorragia. Presentan una consistencia firme, carnosa (esponjosa) o gelatinosa, lo que depende de la cantidad de edema o mucina dentro del estroma, de la hipercelularidad estromal y de la fibrosis (fig. 2)[3,5,8,16,27].

Al examen microscópico se observan como pequeñas agrupaciones de células epiteliales mucíparas, incluidas en un estroma fibroso, más o menos maduro (infiltración difusa del estroma ovárico), que en algunos casos puede adoptar un aspecto francamente sarcomatoide. Las células mucosecretoras muestran un perfil peculiar, en pequeñas o grandes agrupaciones, de contorno tenue, redondeado u oval; presentan un citoplasma generalmente pálido y vacuolado, que puede ser basófilo o eosinófilo, caracterizado por la acumulación de material mucoso y consiguiente desplazamiento periférico del núcleo, el cual se aplana y comprime contra la membrana, confiriendo en conjunto la forma de una sortija o anillo de sello; estas células deben estar presentes en al menos en el 10% de la totalidad del tumor[5,7,8,10,19,27]. El estroma es usualmente edematoso, pero puede recordar un típico fibroma, y las acumulaciones de mucina suelen ser copiosas. Pueden observarse células estromales luteinizadas, sobre todo en pacientes embarazadas[5].

El panel de inmunohistoquímica puede ser imprescindible para determinar el sitio del tumor primario; ciertos marcadores, como cdx2+/hep par 1+/er-/, sugieren origen gástrico; muc2+/cdx2+/muc5ac+/muc-1/her par 1-/er-/ sugiere origen en colon; muc1+/ck7+/er+/ sugiere origen en mama[5].

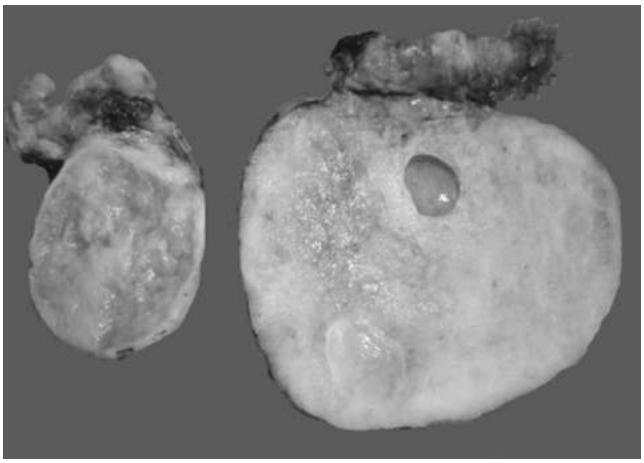

Figura 2 Foto macroscópica de un tumor de Krukenberg. La neoplasia afecta ambos ovarios, es blanca, de aspecto fibroso con pequeñas áreas quísticas. Si la neoplasia fuera unilateral, el principal diagnóstico diferencial sería un fibroma ovárico.

Tabla 1 Tumores metastásicos a ovarios

Autor	Año	n	Media edad	Premenopausia	Orígenes frecuentes			Características			Sobrevida
					Estómago	Mama	Colon y recto	Ascitis	Bilateralidad	Tamaño tumoral	Promedio en meses
Tumor de Krukenberg											
Qiu[31]	2011	102	42	83 (81.4%)	56 (58.10%)	–	41 (42%)	56 (54.9%)	62 (67.4%)	–	10
Tan[32]	2010	25	53	12 (48%)	–	–	25 (100%)	–	14 (66%)	–	16.5
Jiang[25]	2009	54	44	–	26 (48.1%)	3 (5.5%)	23 (42.6%)	–	–	–	17.8
Kiyokawa[5]	2006	120	45	64 (53.3%)	38 (67%)	4 (7%)	5 (9%)	33 (27.5%)	76 (63%)	–	13.3
Cheong[33]	2004	54	45	25 (75.8%)	54 (100%)	0	0	–	19 (57.6%)	–	9
Kim[26]	2001	34	41	25 (73%)	34 (100%)	0	0	–	–	> 10 cm en 44%	7.7
Tumores metastásicos											
Lee[4]	2009	112	46	73 (65.2%)	34 (30.3%)	2 (1.7%)	19 (17%)	60 (53.6%)	61 (54.2%)	9.7 cm media	17
Kim[14]	2010	158	43	–	73 (46.2%)	3 (1.9%)	61 (38.6%)	84 (53.1%)	97 (61.3%)	> 10 cm en 45%	15

Se han intentado describir características propias del tumor de Krukenberg en imágenes de resonancia magnética nuclear/T2 para el diagnóstico temprano de la enfermedad, como son la frecuente bilateralidad de la lesión, los márgenes y su configuración oval, el observar tumores sólidos que muestran imágenes heterogéneas de alta y baja intensidad. Se describen áreas de intensidad disminuida de localización al azar o periférica que histológicamente corresponden al incremento de la celularidad y fibrosis, y áreas de intensidad aumentada que representan áreas de edema del tejido conectivo al corte. Sin embargo, los resultados son sugestivos, mas no específicos para el diagnóstico de tumor de Krukenberg[11,28].

Pronóstico de la enfermedad metastásica a ovarios

Los tumores metastásicos a ovario son neoplasias infrecuentes y de pobre pronóstico al momento de su diagnóstico, ya que la gran mayoría de los pacientes afectados mueren dentro del primer año al diagnóstico de esta enfermedad incluso con tratamiento[29]. Kim et al. mencionan una sobrevida global (SG) de 7.7 meses aun con tratamiento en 34 pacientes durante un seguimiento de 32.2 meses promedio; en pacientes sin enfermedad residual posterior a tratamiento quirúrgico se describe una SG de 10.9 meses, y de 7.5 meses para aquellas con enfermedad residual postratamiento; además describen que los pacientes con enfermedad limitada a la pelvis presentaban SG de 10.9 meses contra SG de 3.6 meses para aquellas pacientes con enfermedad fuera de abdomen y pelvis, documentando que la ausencia de enfermedad macroscópica postratamiento y la extensión de la enfermedad son factores pronósticos favorables[26]. Por otra parte, Petru et al. describen SG del 18% a 5 años con enfermedad residual < 2 cm y del 4% con residual > 2 cm, con una SG a 5 años del 10% en pacientes con cáncer metastásico no genital[30]. De manera similar, Ayhan et al. describen una SG del 36% a 5 años para este mismo tipo de pacientes, describiendo también el efecto beneficio en SG de la citorreducción óptima[2].

En la tabla 1 podemos observar que las series internacionales que muestran datos al respecto de estas neoplasias tienen un número reducido de pacientes, y así mismo es evidente que la sobrevida de estas pacientes es pobre. Debemos hacer notar que existe una importante heterogeneidad en el reporte de los datos clínicos de las pacientes en las diferentes series mencionadas. Es claro que no es posible definir un protocolo de tratamiento para estas pacientes, ya que los múltiples orígenes de los tumores primarios, así como su diversa extensión, dificultan la estandarización del manejo hasta nuestros días.

Conclusiones

Es necesario especificar si se trata de un tumor metastásico a ovario con o sin características de tumor de Krukenberg, ya que esta diferencia pudiera orientar al tratamiento de la paciente. Sin embargo, las características clínicas, evolutivas y pronósticas son determinadas por el comportamiento biológico del tumor primario y no tanto por la presencia de enfermedad metastásica al ovario en forma específica; dicho de otra manera, el hecho de tener la enfermedad pélvica es

lo que da el pronóstico desfavorable, debido a que el tumor primario ha invadido órganos distantes.

El beneficio de la cirugía es limitado; sin embargo, se sugiere que la citorreducción óptima puede ser un factor asociado a una supervivencia global mayor. La probabilidad de recurrencia y/o progresión es independiente del tipo de enfermedad metastásica de que se trate, ya sea tumor de Krukenberg o tumor metastásico no Krukenberg.

Es necesario continuar el estudio de la enfermedad metastásica al ovario, ya que es un evento relativamente frecuente y un reto diagnóstico por no cursar con un cuadro clínico característico, además de requerir una evaluación histopatológica exhaustiva y experimentada, que precisa un manejo integral multidisciplinario; así mismo es necesario explorar biomarcadores que pudieran ser de utilidad tanto pronóstica como para orientación terapéutica.

Financiación

No se han recibido apoyos para la realización de este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Yada-Hashimoto N, Yamamoto T, Kamiura S, et al. Metastatic ovarian tumors: A review of 64 cases. Gynecol Oncol. 2003;89:314–7.
2. Ayhan A, Guvenal T, Salman MC, et al. The role of cytoreductive surgery in nongenital cancers metastatic to the ovaries. Gynecol Oncol. 2005;98:235–41.
3. McCluggage WG, Wilkinson N. Metastatic neoplasms involving the ovary: A review with an emphasis on morphological and immunohistochemical features. Histopathology. 2005;47:231–47.
4. Lee SJ, Bae JH, Lee AW, et al. Clinical characteristics of metastatic tumors to the ovaries. J Korean Med Sci. 2009;24:114–9.
5. Kiyokawa T, Young RH, Scully RE. Krukenberg tumors of the ovary: A clinicopathologic analysis of 120 cases with emphasis on their variable pathologic manifestations. Am J Surg Pathol. 2006;30:277–99.
6. Khunamornpong S, Suprasert P, Chiangmai WN, et al. Metastatic tumors to the ovaries: A study of 170 cases in northern Thailand. Int J Gynecol Cancer. 2006;16 Suppl 1:132–8.
7. Dueñas-García OF, Diaz-Sotomayor M, Chanana C. Bilateral ovarian Krukenberg tumor in a full-term pregnancy. ISRN Obstet Gynecol. 2011;2011:620380.
8. Young RH. From Krukenberg to today: The ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary: Part I. Historical perspective, general principles, mucinous tumors including the Krukenberg tumor. Adv Anat Pathol. 2006;13:205–27.
9. Yamanishi Y, Koshiyama M, Ohnaka M, et al. Pathways of metastases from primary organs to the ovaries. Obstet Gynecol Int. 2011;2011:612817.
10. Hornung M, Vogel P, Schubert T, et al. A case of virilization induced by a Krukenberg tumor from gastric cancer. World J Surg Oncol. 2008;6:19.
11. Koyama T, Mikami Y, Saga T, et al. Secondary ovarian tumors: Spectrum of CT and MR features with pathologic correlation. Abdom Imaging. 2007;32:784–95.
12. Antila R, Jalkanen J, Heikinheimo O. Comparison of secondary and primary ovarian malignancies reveals differences in their pre- and perioperative characteristics. Gynecol Oncol. 2006;101:97–101.
13. Young RH. From Krukenberg to today: The ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary. Part II. Adv Anat Pathol. 2007;14:149–77.
14. Kim WY, Kim TJ, Kim SE, et al. The role of cytoreductive surgery for non-genital tract metastatic tumors to the ovaries. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010;149:97–101.
15. Ohara N, Murao S. Development of a Krukenberg tumour before detection of the primary gastric cancer. J Obstet Gynaecol. 2002;22:98.
16. Moore RG, Chung M, Granai CO, et al. Incidence of metastasis to the ovaries from nongenital tract primary tumors. Gynecol Oncol. 2004;93:87–91.
17. Megibow AJ, Hulnick DH, Bosniak MA, et al. Ovarian metastases: Computed tomographic appearances. Radiology. 1985;156:161–4.
18. Lou G, Gao Y, Ning XM, et al. Expression and correlation of CD44v6, vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-2, and matrix metalloproteinase-9 in Krukenberg tumor. World J Gastroenterol. 2005;11:5032–6.
19. Jun SY, Park JK. Metachronous ovarian metastases following resection of the primary gastric cancer. J Gastric Cancer. 2011;11:31–7.
20. Daya D, Nazerali L, Frank GL. Metastatic ovarian carcinoma of large intestinal origin simulating primary ovarian carcinoma. A clinicopathologic study of 25 cases. Am J Clin Pathol. 1992;97:751–8.
21. Morrow M, Enker WE. Late ovarian metastases in carcinoma of the colon and rectum. Arch Surg. 1984;119:1385–8.
22. Misdraji J, Yantiss RK, Graeme-Cook FM, et al. Appendiceal mucinous neoplasms: A clinicopathologic analysis of 107 cases. Am J Surg Pathol. 2003;27:1089–103.
23. McBroom JW, Parker MF, Krivak TC, et al. Primary appendiceal malignancy mimicking advanced stage ovarian carcinoma: A case series. Gynecol Oncol. 2000;78 3 Pt 1:388–90.
24. Cetin B, Aslan S, Akinci M, et al. long surviving case of Pseudomeigs' syndrome caused by Krukenberg tumor of the stomach. Jpn J Clin Oncol. 2005;35:221–3.
25. Jiang R, Tang J, Cheng X, et al. Surgical treatment for patients with different origins of Krukenberg tumors: Outcomes and prognostic factors. Eur J Surg Oncol. 2009;35:92–7.
26. Kim HK, Heo DS, Bang YJ, et al. Prognostic factors of Krukenberg's tumor. Gynecol Oncol. 2001;82:105–9.
27. Prat J. Ovarian carcinomas, including secondary tumors: Diagnostically challenging areas. Mod Pathol. 2005;18 Suppl 2:S99–111.
28. Ha HK, Baek SY, Kim SH, et al. Krukenberg's tumor of the ovary: MR imaging features. AJR Am J Roentgenol. 1995;164: 1435–9.
29. McGill F, Ritter DB, Rickard C, et al. Management of Krukenberg tumors: An 11-year experience and review of the literature. Prim Care Update Ob Gyns. 1998;5:157–8.
30. Petru E, Pickel H, Heydarfadai M, et al. Nongenital cancers metastatic to the ovary. Gynecol Oncol. 1992;44:83–6.
31. Qiu L, Yang T, Shan XH, et al. Metastatic factors for Krukenberg tumor: A clinical study on 102 cases. Med Oncol. 2011;28:1514–9.
32. Tan KL, Tan WS, Lim JF, et al. Krukenberg tumors of colorectal origin: a dismal outcome—experience of a tertiary center. Int J Colorectal Dis. 2010;25:233–8.
33. Cheong JH, Hyung WJ, Chen J, et al. Survival benefit of metastasectomy for Krukenberg tumors from gastric cancer. Gynecol Oncol. 2004;94:477–82.

Gaceta Mexicana de Oncología. 2016;**15(1)**:52–54

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.elsevier.es/gamo

DISCURSO

Informe final de la presidenta de la Sociedad Mexicana de Oncología 2014-2015

Final report from the chairman of the Mexican Society of Oncology 2014-2015

Honorables expresidentes de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) que nos honran con su presencia esta noche especial y a quienes reconozco y agradezco su labor en los últimos 50 años, que ha permitido a nuestra sociedad que sea una institución de prestigio nacional. Distinguidos miembros de la sociedad, colegas y acompañantes presentes esta noche, amigos de las compañías farmacéuticas a quienes debo agradecer su confianza y colaboración para el desarrollo de los proyectos en los últimos dos años. Debo agradecer a todos Uds. el honor de haberme dado la oportunidad de dirigir a nuestra querida sociedad en los años 2014-2015. A partir del mes de noviembre de 2013, fecha en la cual fue elegida nuestra mesa directiva, hemos trabajado siguiendo los objetivos trazados por los estatutos de la sociedad. Deseo extremar mi agradecimiento por la magnífica colaboración de los integrantes de esta mesa directiva, quienes cedieron muchas horas de su tiempo personal hasta altas horas de la noche en nuestras reuniones mensuales.

- Al inicio de nuestras actividades en el 2014, el primer asunto prioritario fue dar atención a los detalles de organización interna y personal dentro de la sociedad, contando con el problema reciente de cese de uno de los trabajadores e inquietudes relacionadas con la organización de los gastos generados por la sociedad. Al respecto debo hacer hincapié en que desde la labor de la mesa directiva con el Dr. Pedro Escudero y continuando con las dos mesas directivas que le precedieron, se han efectuado auditorías internas para tranquilidad de todos los miembros. Los detalles de tales auditorías están a la disposición de cualquier agremiado que desee revisarlas, pero les puedo decir con toda seguridad que no se identificaron irregularidades o desviaciones mayores para preocuparse. Las recomendaciones efectuadas por los auditores han sido revisadas por la mesa directiva y se han efectuado correcciones que al día de hoy nos brindan la tranquilidad que deseamos. Dentro de los planes de organización interna, nos dimos a la tarea de contratar a una experta en el área de procesos internos, y durante los 6 meses iniciales, se efectuó el diagnóstico y descripción del perfil de trabajo, reorganizando los roles de los integrantes, asignando responsabilidades claras y equilibradas y contratando a dos nuevos integrantes para ello, contando al día de hoy con 3 personas dentro de la sociedad. Las descripciones de estos perfiles se encuentran ya integradas dentro de los manuales de operación interna para conocimiento de futuras mesas directivas: la primera posición corresponde a la Srta. Guadalupe Palacios, coordinadora de operaciones y responsable de eventos, congresos, asambleas, patrocinios, boletín de la SMeO y todo los referente al espacio de la página electrónica. Aprovecho la ocasión para agradecer a la Srta. Palacios su gran labor y dedicación, y reconocer su alto sentido profesional para adaptarse y seguir adelante con los cambios dispuestos en estos dos años. La posición de asistente administrativo recae en el Sr. Edgar Benitez, responsable de facturación y pagos, coordinación de bancos, pago a proveedores.
- Actividades conjuntas contabilidad así como envíos de GAMO y apoyo adicional en eventos. El Sr. Ranferi Castellanos como asistente operativo, tiene bajo su cargo la atención referente a membresías y asuntos de socios, cuenta además con ser asistente del responsable de los capítulos estatales y de la revista oficial de la SMeO, quedando también bajo su responsabilidad el manejo de la caja chica.
- Apoyo adicional en eventos. Debo señalar que ambos laboraron por un periodo de 18 meses como colaboradores bajo el régimen de «out-sourcing» y en vista de su buen desempeño y del perfil profesional de ambos (Licenciaturas en Administración de Empresas), decidimos integrarlos como trabajadores de la SMeO. Dentro del desarrollo de procesos internos, desarrollamos los manuales de operaciones tan necesarios para definir las acciones de la organización. En ellos se describe el proceso de

http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.03.001
1665-9201/© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

efectuar compras, contrataciones y demás gastos, de manera organizada y controlada: todo requisito de servicios y propuesta de proyecto es presentado a la mesa directiva para su análisis y aprobación en caso de montos superiores a los $15,000.00 pesos MN. Para los asuntos menores a esta cantidad, es decisión del presidente aprobarlos o desaprobarlos, quedando la responsabilidad del mismo en informar a la mesa directiva en las reuniones de trabajo de estos gastos. Se solicitan 2 a 3 presupuestos para su análisis ante la mesa directiva (excepto en necesidades muy especiales en donde no sea fácil conseguir más proveedores o en caso de urgencias como las que tuvimos en las instalaciones nuevas) y una vez que se decida y apruebe la mejor alternativa, se realiza una orden de compra y finalmente se autoriza el pago por el presidente y/o tesorero. Los servicios externos actuales vigentes más importantes son:

- Servicio de contabilidad: al respecto, cambiamos de compañía eligiendo un grupo más profesional y completo, con las licencias apropiadas para ejercer este trabajo particularmente en estos periodos tan complejos de cambios ante el SAT. Esta compañía quien dedica 2 o 3 personas a la contabilidad de la SMeO, trabajó en íntimo contacto con Edgar Benitez en estos procesos nuevos.
- Agencia Eventos Business Congress, dedicada estos dos años a la organización completa de los dos eventos anuales grandes y los mensuales, la cual ha desempeñado un buen trabajo ya que conoce las necesidades de la sociedad hace tiempo.
- Auditores externos quienes elaboran sus acciones anualmente y desde 2015, en forma mensual.
- Asesores legales quienes son contratados por evento, por ejemplo el seguimiento de los asuntos relacionados con los despidos del personal anterior, la revisión y elaboración de contratos de servicios entre otros.
- Servicios académicos a cargo del Sr. Frank García, reconocido por su profesionalismo en el área de congresos, trabajador de la compañía de difusión y editorial Permanyer y a quien de forma especial agradezco su gran colaboración en el objetivo principal de nuestra asociación, la educación médica continua.
- Los servicios de informática a cargo del Sr. Hernández y la compañía Power Vote, quienes permitieron que la tecnología haya estado presente en nuestras instalaciones y en los eventos académicos para mayor provecho del contenido de las conferencias.
- Servicios audiovisuales: arte audiovisual y especialmente el servicio de fotografía a través de Leonardo y Cecilia, gracias a los cuales las grabaciones de las conferencias pueden estar presentes para consulta desde hace 4 años.
- Servicios de alimentos que nos han permitido trabajar en nuestras instalaciones de forma más cómoda y han apoyado algunos de los eventos importantes de la sociedad, como el de hoy por la noche.
- Mantenimiento inmueble regular menor y mayor y en especial, al Sr. Eligio por el oportuno diagnóstico de los problemas de instalaciones de nuestra querida sede, que hoy disfrutamos y dejaremos para el orgullo de todos los oncólogos.
- Servicios de información electrónica como *Uptodate*, proyecto que permitió una fuente de consulta bibliográfica sin costo para todo miembro que lo solicitase.
- En otro punto, referente a las actividades académicas mensuales, en 2014 las sesiones mensuales sabatinas tradicionales que se desarrollaron fueron 8 con los temas de: cáncer de próstata, ovario, carcinomatosis peritoneal, cáncer de riñón, dolor y cáncer, tumores neuroendocrinos y dos de cáncer de mama; el número de asistentes refleja el interés cada vez mayor de los oncólogos, contando con un promedio de 110 personas en cada sesión. Con la mejor disposición de integrar a estas sesiones a nuestros miembros del interior de la República, decidimos invitar a los capítulos de Jalisco, Nuevo León y Estado de México, reconociendo que especialistas de gran experiencia que viven fuera de la ciudad de México merecen presidir y coordinar estas sesiones. En el año 2015 se organizaron 7 sesiones con 117 asistentes promedio, cubriendo los temas de glioblastoma, cáncer de tiroides, NET, cáncer de próstata, cabeza y cuello, mama y gástrico. Las sesiones de residentes efectuadas los miércoles, que tienen por objeto permitir a los jóvenes en preparación su exposición y debatir con otras escuelas los diversos temas, también se vieron favorecidas con un promedio de asistencia de 120 médicos, presentando los temas de manejo multidisciplinario de NET, cáncer de pulmón, recto, cérvix uterino y gástrico en los aspectos de cirugía oncológica, oncología médica y radioterapia. Debo reconocer la extraordinaria participación del Dr. Torres Rojo quien se mantuvo en comunicación en todo momento con los residentes de cada centro y coordinó la preparación de los temas, quien también brindó su apoyo para las 5 sesiones del 2015 con los temas de cáncer de ovario, endometrio, colon, pulmón y melanoma y contando con 120 asistentes en promedio. En relación a los residentes de oncología pediátrica, durante 2014 se realizaron 2 sesiones con los temas de neuroblastoma e histiocitosis, basadas en casos cerrados con una asistencia promedio de 33 médicos. En 2015, la SMeO y la sociedad de AMOPH sostuvimos una reunión con el interés de colaborar conjuntamente en sesiones médicas de su interés, por lo que participamos en las sesiones organizadas en su sede oficial y las ultimas de ellas se llevaron a cabo en nuestras instalaciones con la colaboración de 25 oncólogos pediatras del DF y en conexión en vivo con 25 especialistas de varios estados de la República. Este ejemplo de colaboración y optimización de esfuerzos y recursos entre dos sociedades es un claro ejemplo de la apertura de la SMeO. Los residentes de radiooncología pediátrica también fueron apoyados en las sesiones que habitualmente realizaban, tanto en su auditorio como en las instalaciones de SMeO: se realizaron 6 reuniones en 2014 y 8 en 2015 con los temas diversos que ellos seleccionaron y con un promedio de asistencia de 27 médicos. También se realizaron cursos y sesiones especiales en estos dos años: un curso de sinodales para el Consejo Mexicano de Oncología y elaborado por la UNAM para preparar a los nuevos sinodales incorporados al consejo para la certificación de los médicos egresados anualmente. Un curso de inmunooncología patrocinado por la compañía Bristol en 2014, un curso de entrenamiento para residentes en el desarrollo de protocolos clínicos patrocinado por Novartis en 2015 y la organización para la transmisión en vivo de 2 simposios de Miami con los temas de cabeza y cuello en colaboración con el Baptist Health.

La SMeO también se ha caracterizado por reconocer y premiar a médicos en distintos ámbitos: en conjunto con el Instituto Pfizer, se seleccionaron dos becas en 2014 y 2015 para otorgar financiamiento a residentes de último grado para rotaciones en hospitales en el extranjero. Se otorgaron también 8 becas a través del Premio Nacional de Investigación en las especialidades de ginecooncología, oncología pediátrica, oncología médica y cirugía oncológica otorgados durante la clausura de los dos congresos nacionales. Se otorgó en 2014 una beca patrocinada por la compañía Boehringer Ingelheim para jóvenes oncólogos y dos becas para estancia corta en el extranjero brindada por la Sociedad Americana de Cirugía Oncológica y el Premio Nacional de Investigación Dr. Guillermo Montaño. La distinción principal que se brinda cada dos años, la medalla Dr. Ignacio Millán, este año fue otorgada al Dr. Ramiro Jesús Sandoval, en reconocimiento a su extraordinaria labor por parte de la UNAM, en la creación del sistema de exámenes de certificación del CMO, hoy todo un ejemplo para otros consejos de especialidad por su alta calidad.

Un nuevo proyecto denominado Summit SMeO se llevó a cabo en 2014 en Puerto Vallarta y en 2015 en Guadalajara: en este congreso se pretendió concentrar la información más novedosa en un tema más específico (tumores genitourinarios en 2014 y cáncer de mama en 2015). Este proyecto en colaboración con las compañías farmacéuticas permitió que SMeO invitara a 185 especialistas con todos los gastos cubiertos para tener la oportunidad de presenciar la experiencia de 11 oncólogos internacionales.

Los eventos académicos más importantes a nivel nacional, los congresos de Ixtapa y Cancún, se efectuaron con la asistencia de 800 colegas aproximadamente, contando con la participación de 40 profesores internacionales y 30 nacionales, cubriendo 3 foros simultáneos. El interés en la participación a través de carteles presentados en forma electrónica fue evidente con 204 pósteres en cada uno de los eventos y que fueron seleccionados entre 350 trabajos gracias a la colaboración del Dr. Armando Fernández. El foro de pediatría fue aprovechado por los integrantes de AMOPH para realizar un consenso nacional de manejo de tumores pediátricos nacional y el contenido del proyecto será publicado en breve en nuestra GAMO.

La participación de los capítulos regionales fue coordinada por el Dr. Armando Fernández a quien agradezco de nuevo su dedicación en la continuación de este proyecto. La SMeO registró hacia finales del 2015, 1,250 socios, la mayoría titulares: 48% cirujanos oncólogos, 22% oncólogos médicos, 11% radiooncólogos, 7% ginecooncólogos y 7% oncólogos pediatras. El número de residentes con categoría de socios transitorios que se inscribieron gracias a la invitación temporal sin costo fue de 246 y eso permitió incorporar a los futuros especialistas desde su formación e intentando fortalecer la identificación del gremio desde su entrenamiento. La GAMO contó con 143 publicaciones entre 2014-2015: 12 editoriales, 51 artículos originales, 43 de revisión, 37 casos clínicos y 4 suplementos especiales con tópicos específicos que sirven hoy día como guía para el manejo de esas neoplasias: mama, próstata, gástrico entre otras. El portal electrónico de la sociedad activo desde hace varios años, hoy día alberga información completa de los eventos programados, de los estudios clínicos activos y que fueron registrados así como los videos de los congresos efectuados. La nueva sede de nuestra sociedad se llevó a cabo el 16 de julio de 2016. Estas instalaciones soñadas por nuestros colegas hace años, fueron planeadas inicialmente durante la gestión del Dr. Rogelio Martínez, se obtuvo la casa por el Dr. Jorge Martínez quien inició la remodelación y nuestra mesa directiva tuvo el privilegio de terminarla y estrenarla en 2015. Los espacios fueron diseñados pensando en que puedan emplearse para reuniones de los asociados, por lo que les invito no solo a visitar nuestras nuevas oficinas, sino a usarlas para actividades académicas y sentirlas suyas, ya que nos pertenecen a todos los socios.

El día de hoy termina el ciclo de trabajo y colaboración de la mesa directiva correspondiente al bienio 2014-2015, a quien tuve el honor de presidir en todos estos proyectos descritos. Hoy deseo felicitar a los nuevos colegas que adquieren esta responsabilidad, reconociendo que fueron elegidos por su gran capacidad profesional. Estoy segura de que son conscientes del gran privilegio que representa esta posición y deseo de todo corazón que disfruten estos dos años de trabajo en beneficio siempre de los oncólogos quienes les dieron su voto de confianza para representar a nuestra sociedad. Muchas gracias a todos por su presencia y su atención.

Laura Torrecillas
Presidenta de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) 2014-2015
Correo electrónico: torrecillas.laura03@gmail.com

Gaceta Mexicana de Oncología. 2016;**15(1)**:55–56

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA
www.elsevier.es/gamo

FE DE ERRORES

Fe de errores de «Carcinoma renal de células claras metastásico a la base de la lengua y al músculo bíceps braquial»

Erratum to «Clear-cell renal carcinoma metastatic to the base of the tongue and biceps brachii muscle»

Jorge Corona Martínez[a,*], Lluvia Mixlitzin Alvarado Robles[a], Ricardo Cuauhtémoc Herrera Alanís[b], Diana Heras Gómez[c] y Vladimir Rodríguez Sandoval[d]

[a] *Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos, México*
[b] *Servicio de Cirugía Oncológica, Hospital Regional de Alta Especialidad Centenario de la Revolución Mexicana, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Emiliano Zapata, Morelos, México*
[c] *Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Regional de Alta Especialidad Centenario de la Revolución Mexicana, ISSSTE, Emiliano Zapata, Morelos, México*
[d] *Servicio de Patología, Hospital Regional de Alta Especialidad Centenario de la Revolución Mexicana, ISSSTE, Emiliano Zapata, Morelos, México*

En el artículo titulado *Carcinoma renal de células claras metastásico a la base de la lengua y al músculo bíceps braquial* (GAMO. 2015;14(3):187-192) se han detectado los siguientes errores:

En el apartado «Resumen» de la página 187, donde dice: «Presentamos el caso de un paciente masculino de 61 años de edad, de nacionalidad mexicana, con antecedentes de carcinoma renal de células claras en riñón izquierdo tratado con nefrectomía, y que presentó 2 metástasis sincrónicas 19 años después: una a la base de la lengua y otra al músculo bíceps braquial izquierdo», debe decir: «Presentamos el caso de un paciente masculino de 61 años de edad, de nacionalidad mexicana, con antecedentes de carcinoma renal de células claras en riñón izquierdo tratado con nefrectomía, que presentó 2 metástasis metacrónicas 19 años después: una a la base de la lengua y otra al músculo bíceps braquial izquierdo».

En el apartado «Abstract» de la página 188, donde dice: «The case is described of a 61-year old male Mexican patient with a history of clear-cell renal carcinoma in the left kidney treated with nephrectomy, and who presented 19 years later with two synchronous metastases: one at the base of the tongue, and the other in the left biceps brachii muscle», debe decir: «The case is described of a 61-year old male Mexican patient with a history of clear-cell renal carcinoma in the left

Véase contenido relacionado en DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2015.07.004

* Autor para correspondencia. Iztaccíhuatl esquina Leñeros s/n, Colonia Los Volcanes, C.P, 62350, Cuernavaca, Morelos, México. Tel.: +(777) 329 7048.
Correo electrónico: corona25@live.com.mx (J. Corona Martínez).

http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.02.007
1665-9201/© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

kidney treated with nephrectomy, and who presented 19 years later with two metachronous metastases: one at the base of the tongue, and the other in the left biceps brachii muscle».

En el apartado «Introducción» de la página 188, donde dice: «En México, de un total de 106,238 neoplasias registradas en 2006, se diagnosticaron 1,973 casos, lo cual representó una incidencia del 1.86% en ese año», debe decir: «En México, de un total de 106,238 neoplasias registradas en 2006, se diagnosticaron 1,973 casos, lo cual representó un porcentaje del 1.86% en ese año».

En el segundo párrafo del apartado «Presentación del caso» de la página 188, donde dice: «Ante los hallazgos descritos se solicitó una tomografía axial computarizada de cabeza y cuello (fig. 1), se realizó un ultrasonido para la lesión del brazo izquierdo (fig. 2) y se tomó una biopsia escisional en ambas lesiones», debe decir: «Ante los hallazgos descritos se solicitó una tomografía axial computarizada de cabeza y cuello (fig. 1), se realizó un ultrasonido para la lesión del brazo izquierdo (fig. 2) y se tomó una biopsia incisional en ambas lesiones».

En el segundo párrafo del apartado «Presentación del caso» de la página 188, donde dice «El paciente no era candidato a tratamiento sistémico de inmunoterapia adyuvante debido a la presencia de insuficiencia renal», debe decir «El paciente no era candidato a tratamiento sistémico de inmunoterapia adyuvante debido a la presencia de enfermedad renal crónica».

En el apartado «Conclusiones» de la página 192, donde dice «Con este trabajo presentamos evidencia de un caso único de enfermedad metastásica sincrónica a la base de la lengua y el músculo bíceps braquial izquierdo, con ausencia de metástasis a otros órganos que comúnmente se ven afectados en el CRCC», debe decir «Con este trabajo presentamos evidencia de un caso único de enfermedad metastásica metacrónica a la base de la lengua y el músculo bíceps braquial izquierdo, con ausencia de metástasis a otros órganos que comúnmente se ven afectados en el CRCC».

En la referencia 1 del apartado «Referencias» de la página 192, donde dice «Rodríguez J, Serrano B, Maldonado AE. Factores pronósticos en cáncer renal localizado y localmente avanzado. Actas Urol Esp.2008;32:320-4», debe decir «Rodríguez Jasso VH, Serrano Brambila E, Maldonado Alcaraz E. Factores pronósticos en cáncer renal localizado y localmente avanzado. Actas Urol Esp.2008;32:320-4».

LA SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C. INVITA AL

SMeO
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

CONGRESO DE PREVENCIÓN Y DIAGNÓSTICO OPORTUNO EN CÁNCER

COPREDOC

12 Y 13 DE MAYO 2016
CIUDAD DE MÉXICO

Dirigido a médicos de primer contacto, médicos generales, estudiantes y personal de enfermería

COSTOS DE INSCRIPCIÓN:

ESTUDIANTES DE MEDICINA	SIN COSTO
ENFERMERÍA	$ 300.00
MÉDICOS GENERALES	$ 500.00

Sede: Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Auditorio 1

INFORMES: smeo@prodigy.net.mx · infocopredoc@gmail.com · Tel.: 5574 1454

Regístrate: http://www.registroenlinea.mx/smeo

www.smeo.org.mx

SMeO
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

CONGRESO NACIONAL DE ONCOLOGÍA
TIJUANA, BAJA CALIFORNIA
2016

34 Congreso Nacional de Oncología

DEL 19 AL 22 DE OCTUBRE, 2016

Baja California 2016

btc Especialistas en turismo de reuniones