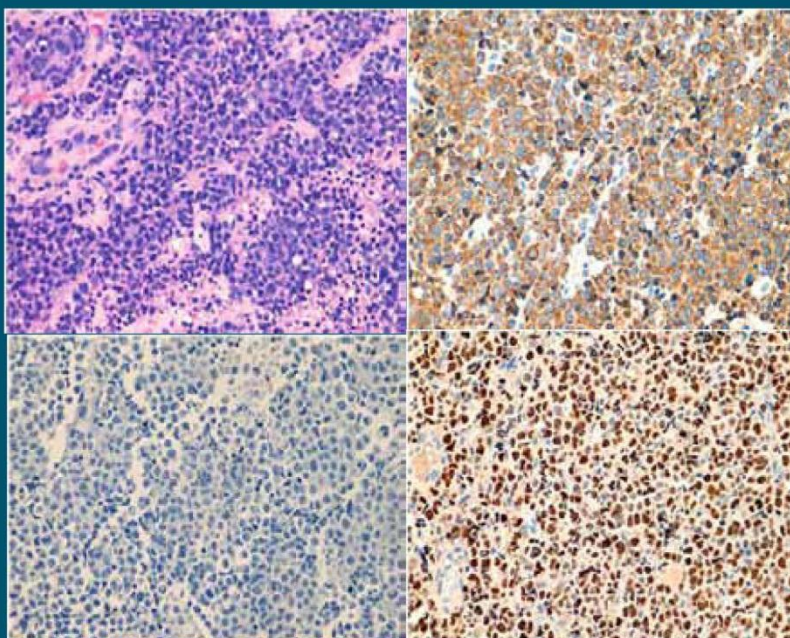


ISSN 2222-5730

Carcinos

Revista de Investigación Oncológica



Volumen 1 Número 1 Julio 2011

ncosalud

Carcinos

Revista de Investigación Oncológica

Número 1, Volumen 1, Julio 2011

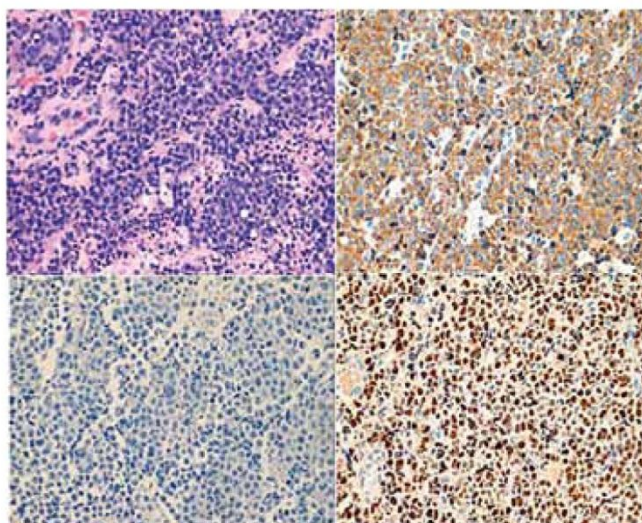


Imagen de la portada: Un tumor neuroendocrino es identificado por los marcadores de inmunohistoquímica que expresa (ver artículo de **Schwarz et al.**).

Carcinos

ISSN 2222-5730

Depósito legal en la Biblioteca Nacional del Perú N°201108362

Carcinos es una publicación trianual de la División de Educación Médica Continua de Oncosalud

Dirección:

Av. Guardia Civil 571, San Borja

Lima 41— Perú

Teléfono: 511 5137900 Anexo 1292

Fax: 511 2242483

Email: Carcinos@oncosalud.com.pe

Tiraje: 500 ejemplares

Impreso por Industria Gráfica Cimagraf S.R.L.

www.cimagraf.com.pe

Julio 2011

 **ncosalud**

Contenido

Editoriales

Páginas

<i>Aguilar A.</i> Bienvenidos a <i>Carcinos</i>	1
<i>Gómez H.</i> Publicar en <i>Carcinos</i>	2
<i>Pinillos L.</i> La investigación en radioterapia.....	3

Perspectivas

<i>Vallejos C.</i> La línea creciente de la investigación oncológica en el Perú.....	6
--	---

Artículos Originales

<i>Marcelo M, et al.</i> Validación externa de un nomograma para predecir una subsecuente metástasis cerebral en pacientes con cáncer de mama metastásico.....	7
<i>Neciosup S, et al.</i> Factores asociados con la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama triple negativo	11
<i>Lachos V, et al.</i> Diseño y construcción de un espirómetro pitot computarizado para tratamientos con radioterapia de tumores que se mueven durante la respiración	18

Reporte de casos

<i>Schwarz L, et al.</i> Carcinoma neuroendocrino de células grandes primario del Esófago.....	23
<i>Munive C, et al.</i> Sincronismo de un cáncer de mama temprano con un linfoma T del adulto.....	28

Temas de Revisión

<i>Mas L.</i> Cáncer de pulmón de células no pequeñas: Tratamiento adyuvante.....	32
---	----

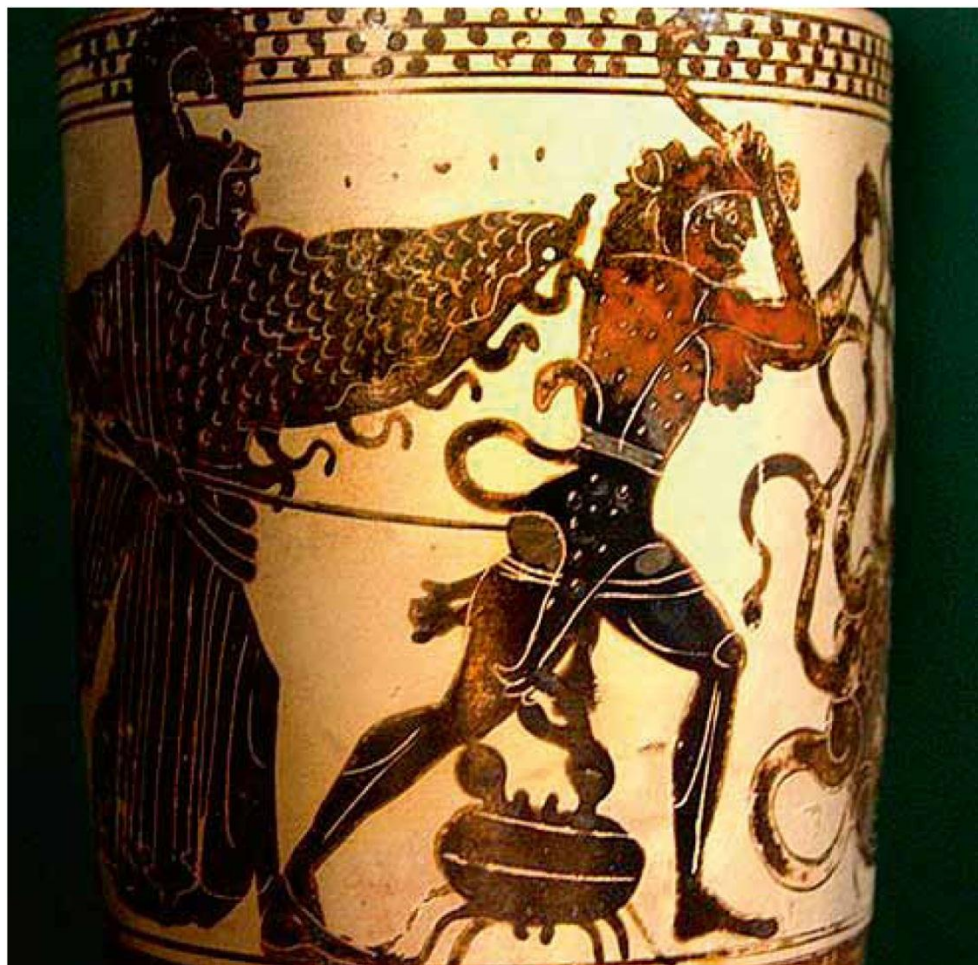


Figura: Carcinós atacando a Heracles. Detalle en lecyto ático. Museo de Louvre.

Bienvenidos a *Carcinos*

Han transcurrido 22 años desde que Oncosalud inició sus operaciones en el escenario nacional como una alternativa de lucha contra el flagelo del cáncer, enfermedad que continúa siendo un problema de salud pública y ha pasado a ser segunda causa de muerte en el Perú.

Durante todo este tiempo un grupo de oncólogos cirujanos, oncólogos y radioterapeutas con su noble entrega han contribuido a impedir que el cáncer continúe inflando las estadísticas de morbilidad y mortalidad, logrando ponerlas al mismo nivel que los países desarrollados (por lo menos para la población afiliada a nuestro sistema).

Hoy en día, cerca de 7000 pacientes son atendidos anualmente en nuestros centros especializados y en esa vorágine de crecimiento hacia falta un espacio donde los protagonistas dejen evidencia de sus experiencias, describan sus aciertos médicos, hicieran censo de sus casos más insólitos y comuniquen el resultado de sus investigaciones.

Carcinos, la revista médica de Oncosalud, nace con esa misión, la de constituirse en ese espacio en el que nuestros médicos del *staff* podrán utilizar para poner a disposición de la comunidad científica nacional e internacional toda su pericia profesional, su vocación docente y su contribución al estado del arte en la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento del cáncer. Al mismo tiempo, deseamos invitar a la comunidad científica a publicar sus trabajos en nuestra revista, ya que la hemos diseñado con un perfil multidisciplinario para que sea vitrina de los esfuerzos de los investigadores de diferentes áreas de la ciencia involucrados en la oncología.

Juan Aréchaga, editor de la revista española *The International Journal of Developmental Biology*, hacia ver la importancia de las publicaciones científicas en cualquier país que pretenda desarrollar la ciencia y la tecnología. Nos hablaba de su experiencia en la revista y el éxito que había tenido y concluía que "debemos dejar de ser consumidores pasivos de la ciencia del exterior para convertirnos en exportadores masivos de la misma".

Pretendemos que *Carcinos* se convierta rápidamente en una publicación científica de alcance nacional e internacional a la cual los autores recurran con la intención de asegurar la propiedad de sus ideas (registro público) y con la supuesta certeza, bastante cuestionada por múltiples evidencias, de que el conocimiento publicado es válido, es decir que esté contrastado científicamente y respete las normas académicas del método científico, y ello, porque haya sido evaluado justa e imparcialmente por los propios miembros de la comunidad científica en distintos momentos del proceso de producción científica, convirtiéndolas así en un instrumento de certificación y validación del conocimiento.

Deseamos que *Carcinos* al igual que muchas revistas científicas de América Latina y el Caribe, adopte a corto plazo la modalidad de publicación electrónica en internet, en la perspectiva de seguir la tendencia que hoy predomina en la comunicación científica de los países desarrollados.

Queremos asegurar que *Carcinos* tenga atributos de visibilidad, accesibilidad y certificación internacional de calidad, publicando los textos completos en internet, indizándolos con enlaces en índices internacionales con otras bases de datos como SciELO, LILACS, PubMed, Web of Science y currícula de los autores.

Nuestra propuesta es que *Carcinos* devenga muy pronto no solo en un registro oficial, válido y público de la oncología nacional y constituya el principal vehículo para difundir información científica, sino que se convierta en una institución social que confiera prestigio y otorgue recompensa a todos aquellos que contribuyan a su existencia.

Finalmente, es nuestro deseo que la creación y mantenimiento de *Carcinos* actúe como un instrumento clave en nuestra organización, que permita la investigación científica y social entre nuestros médicos.

Dr. Alfredo Aguilar Cartagena
Director
Revista *Carcinos*

Publicar en *Carcinos*

Durante los últimos años se ha producido una avalancha de publicaciones en oncología y en otras ramas de la ciencia; asimismo, publicar en una revista indizada y de un alto factor de impacto se hace cada año más difícil.

Diseñamos *Carcinos*, con el objetivo de dar una vitrina a la investigación oncológica latinoamericana, que actualmente está poco representada en la literatura médica. Hemos apostado por la rigurosidad en la selección de los trabajos; no con el objetivo de formar una valla difícil de saltar, sino más bien de alentar y dar tribuna a los investigadores que realizan trabajos oncológicos de primer nivel. Otro objetivo nuestro, es brindar críticas constructivas a los manuscritos recibidos; de tal modo,

que aunque un trabajo sea rechazado, el investigador pueda conocer cuáles son los puntos débiles que debe corregir, bien sea para reenviarlo nuevamente a *Carcinos* o para enviar su propuesta a otra revista.

Invitamos a todos los profesionales que realicen investigación en cáncer a publicar los resultados de sus estudios en *Carcinos*; y esperamos que esta convocatoria alcance a todos los investigadores que deseen escribir en lengua española; asimismo, deseamos que nuestra revista se convierta rápidamente en una referencia académica para los estudiantes y profesionales que encuentran en la oncología, su pasión.

Dr. Henry Gómez Moreno
Editor General
Revista *Carcinos*

La investigación en radioterapia

La radioterapia es una de las especialidades que ha alcanzado mayor desarrollo, cosa que se ha logrado a través de múltiples investigaciones en el área de la tecnología, clínica, radiobiología, imagenología, patología, biología molecular, física, informática entre otros.

El desarrollo de la tecnología ha llevado a un aparataje cada vez más sofisticado, permitiendo intervenciones terapéuticas con cada vez más precisión, utilizando distintos tipos de radiaciones y diferentes clases de energía; pero esta precisión, que permite aumentar las dosis y disminuir la morbilidad asociada, solo será útil (como lo han comprobado diversos estudios clínicos) si la sofisticación del planeamiento, es llevado a la práctica y además, si el blanco a tratar esta siempre en el foco de la irradiación. Esto no siempre es fácil de conseguir, pues la mayoría de los órganos blanco en un organismo vivo se mueven, por lo que se han diseñado técnicas que siguen al blanco en su movimiento, dando lugar a la llamada radioterapia guiada por Imágenes. Otra modalidad utilizada para minimizar el movimiento, es regular la frecuencia respiratoria, con el objetivo de disparar la radiación solo cuando el blanco se encuentre en el lugar se planificó. Esta técnica es muy utilizada para irradiar tumores en el pulmón.

Por otro lado, los órganos y tumores no son esferas, elipses, cilindros o figuras geométricas perfectas. Entonces, para lograr cubrir el área tumoral deseada, se ha hecho necesario conformar los campos de irradiación, surgiendo así la llamada radioterapia conformacional. Así mismo, junto a los tumores o tejido blanco, existen áreas de mayor vulnerabilidad o zonas del tumor más activas, conllevando al desarrollo de la técnica de intensidad modulada.

Para validar las técnicas antes mencionadas se deben realizar ensayos clínicos que confirmen que la sofisticación agregue control y curación de la enfermedad, disminuyendo las comorbilidades asociadas a la radioterapia convencional. Estos ensayos clínicos incluyen también el estudio de diferentes tipos de fraccionamientos, así como tratamientos combinados con agentes quimioterapéuticos que pueden lograr efectos aditivos, supra aditivos, o por otro lado causar complicaciones por su uso simultáneo. Los ensayos clínicos también evalúan el uso de distintos tipos de radiación como los fotones, electrones, neutrones o los protones, cada uno con efectos biológicos diferentes y cuya dosimetría es también objeto de investigación por disciplinas

como la física y la radiobiología, a fin de determinar las equivalencias biológicas con fines terapéuticos.

La investigación también nos ha ofrecido armas maravillosas para el planeamiento radioterapéutico, las que utilizando las imágenes radiológicas insertadas en un programa de planeamiento, nos permiten obtener una información volumétrica tridimensional a la que se agrega con la ayuda del PET scan, imágenes de actividad celular, permitiendo diseñar y administrar (incluso con fijación mecánica del paciente) dosis a volúmenes milimétricos, como en la radiocirugía, o centimétrico, como en la radioterapia tridimensional conformada o con intensidad modulada. También gracias a la investigación, en la radioterapia administrada como braquiterapia, se ha logrado el desarrollo de la tecnología de altas tasas de dosis, y debido a que es una intervención frecuentemente ambulatoria, ha permitido combinarla simultáneamente con la teleterapia.

Es pues la investigación en sus diferentes aspectos, la que está permitiendo el desarrollo de la radioterapia, permitiendo que cumpla un importante rol en la curación de muchos cánceres, bien sea como tratamiento único o en el marco de un tratamiento multidisciplinario; sin dejar de mencionar el importante rol paliativo que también cumple.

Ejemplos de estudios como los mencionados en los párrafos anteriores, los encontramos en las revistas científicas, entre ellas, destaca el *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, la llamada revista roja en el argot de los radioncólogos. En el número de abril del 2011, presenta artículos como "tolerancia de la medula espinal en la radiocirugía", "lecciones de estudios pre clínicos", o el de "patrones de falla y sobrevida en un ensayo randomizado para cáncer de próstata: ¿quién muere de la enfermedad?". En el mismo número, se reporta un ensayo doble ciego controlado con placebo del uso de bevacizumab para el tratamiento de la necrosis del sistema nervioso central producida por la radiación. Además están incluidos números sobre biología y física. Como vemos, en solo un número de una de las muchas revistas de la especialidad, tenemos una evidencia del impacto de la investigación en el desarrollo de la radioterapia.

Referencias

1. Medin PM, Boike TP. Spinal Cord Tolerance in the Age of Spinal Radiosurgery: Lessons from

- Preclinical Studies. International journal of Radiation Oncology , Biology and Physics 2011;79:1302-1309.
2. Kuban DA, Levy LB, Rex Cheung M, et al. Long-Term Failure Patterns and Survival in a Randomized Dose-Escalation Trial for Prostate Cancer. Who Dies of Disease? International journal of Radiation Oncology , Biology and Physics 2011;79:1310-1317.
 3. Jaboin JJ, Hwang L, Lopater Z, et al. The Matrix Metalloproteinase-7 Polymorphism Rs10895304 Is Associated With Increased Recurrence Risk in Patients With Clinically Localized Prostate Cancer. International journal of Radiation Oncology , Biology and Physics 2011;79:1330-1335.
 4. Brade A, Bezjack A, MacRae R, et al. Phase I Trial of Radiation With Concurrent and Consolidation Pemetrexed and Cisplatin in Patients With Unresectable Stage IIIA/B Non-Small-Cell Lung Cancer. International journal of Radiation Oncology , Biology and Physics 2011;79:1395-1401.
 5. Levin VA, Ping Hou B, Kumar AJ, et al. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Bevacizumab Therapy for Radiation Necrosis of the Central Nervous System. International journal of Radiation Oncology , Biology and Physics 2011;79:1487-1495.

Dr. Luis Pinillos Ashton
Presidente del Directorio de Oncosalud



La línea creciente de la investigación oncológica en el Perú

“Si no conozco una cosa, la investigaré”, dijo alguna vez Louis Pasteur. Y ese contundente mensaje encierra la regla de acción fundamental de todo profesional, sea cual fuere su campo de actividad. También indica el camino que ha seguido el conocimiento humano como parte de su evolución hasta la actualidad; es decir, desde lo no conocido a lo conocido dentro de una tendencia en espiral ascendente.

Esa trayectoria del conocimiento de ha visto reflejada también en el campo de la oncología, donde la investigación clínica ha registrado grandes pasos en las últimas décadas, sobre todo después de haberse descubierto la estructura del genoma humano. Dicho suceso impulsó el crecimiento de los ensayos clínicos en los países más adelantados.

A inicios de los 80's, Estados Unidos tenía una mirada abstracta del continente europeo donde se desarrollaba una práctica médica influenciada por diferencias genéticas, tanto en el diagnóstico como en la enfermedad, lo cual, por ende, se reflejaba en sus sistemas de salud. En el aspecto de la investigación, los ensayos clínicos europeos no tenían los estándares comunes que permitan compartir y cotejar los datos clínicos.

Pero este contexto cambió cuando se trasladaron los estudios de países con avanzadas legislaciones a países con recursos suficientes como para reunir los mismos estándares clínicos. Esto trajo como consecuencia que la visión de los ensayos clínicos ampliara sus ángulos de visión también hacia otras regiones del mundo como Latinoamérica, por ejemplo.

En la actualidad los investigadores han determinado fortalezas que auguran un buen pronóstico para el desarrollo de la investigación clínica en la región. Dentro de este enfoque se incluye: la sólida relación médico paciente, adecuado marco regulador, altas tasas de enrolamiento y baja deserción de pacientes; grandes poblaciones urbanas y bajos costos logísticos.

Adyacentemente, existen condiciones que deben ser bien capitalizadas para poder asegurar el promisorio camino de la investigación clínica. En el conjunto de estas oportunidades podemos mencionar el incremento de investigadores interesados en

desarrollar ensayos clínicos y la baja densidad de tales estudios comparados con otras regiones; la existencia de pacientes no tratados previamente y el interés de estos por ser incluidos dentro de los estudios.

Como resultante de estas acciones puede difundirse los conocimientos médicos y desarrollar una práctica médica efectiva, y un mayor acceso a servicios médicos de calidad para la población. Los estudios que se desarrollan son de vital importancia para la humanidad ya que permiten usar productos de última generación y que pueden aplicarse en pacientes, y la mayoría de veces sin costo para ellos, lo que implica un beneficio no solo en el tratamiento sino en los exámenes auxiliares.

De acuerdo a lo mencionado en referencia al genoma humano, en un futuro cada vez más cercano, el tratamiento estándar será reemplazado por la medicina personalizada, de forma tal que el especialista podrá usar la información del perfil genético del paciente para escoger una medicina específica que le brinde el mayor beneficio con la menos toxicidad o efectos secundarios.

En este sentido, una de las estrategias para enfrentar con éxito los desafíos que nos propone la realidad epidemiológica dentro del campo de la oncología, es el desarrollo de trabajos conjuntos con los grupos cooperativos. De esta manera se podrán obtener mayores oportunidades de investigación y eso también facilitará la consolidación de grupos cooperativos regionales.

La rigurosidad de nuestros trabajos y el servicio que brindamos a la población han permitido a los investigadores peruanos establecer alianzas con los grupos cooperativos más prestigiosos del mundo, como la European School of Oncology (ESO), European Society of Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Cancer Society (ACS), National Cancer Institute (NCI), entre otros.

Si bien es cierto que la inyección de recursos por parte del Estado para el desarrollo de estas actividades es todavía insuficiente, es también verdad que la actitud y buena disposición de los profesionales oncólogos ha seguido una línea promisoriosa,

fomentando el cambio de los antiguos parámetros que nos veían como entidades consumidoras y seguidoras de los avances registrados por otros estudios. Razón no le falta a la frase de Pasteur que cito

al inicio de estas líneas, y tal parece que su legado seguirá la trayectoria ascendente de la oscuridad a la claridad, de lo antiguo a lo moderno, de lo desconocido a lo conocido.

Dr. Carlos Vallejos Sologuren
Editor Científico
Revista Carcinós



PUBLICA EN ESPAÑOL, PUBLICA EN *CARCINOS*



Envía tu manuscrito a: carcinos@oncosalud.com.pe

Validación externa de un nomograma para predecir una subsecuente metástasis cerebral en pacientes con cáncer de mama metastásico

External validation of a nomogram to predict subsequent brain metastases in patients with metastatic breast cancer

Manuel Marcelo¹, Wilder Cruz¹, Mauricio León², Henry Gómez³, Richard Dyer⁴, Carlos Vigil², Joseph Pinto⁵ y Carlos Vallejos³

RESUMEN

Introducción: Graesslin *et al.* (JCO 2002; 12:2032-37) desarrollaron un nomograma para predecir una subsecuente metástasis cerebral en pacientes con cáncer de mama metastásico. Nuestro objetivo fue evaluar la capacidad predictiva de este nomograma en nuestra población. **Métodos:** Se incluyeron 327 pacientes con cáncer de mama unilateral sin metástasis cerebral como primer sitio de metástasis. Se calculó la probabilidad de recurrencia cerebral de cada paciente de acuerdo al nomograma propuesto por Graesslin *et al.* La curva de la característica operativa del receptor (ROC) derivada del área bajo la curva (AUC) fue usada para cuantificar la capacidad predictiva del nomograma. **Resultados:** Con una mediana de seguimiento de 6.5 años, 51 pacientes desarrollaron metástasis cerebral (15.6%). Con los 327 pacientes, construimos una curva ROC y el modelo predictivo tuvo una pobre discriminación con una AUC de 0.586 (IC 95% 0.498- 0.675). **Conclusiones:** El nomograma propuesto por Graesslin *et al.* mostró una baja capacidad discriminativa para predecir una subsecuente metástasis cerebral en nuestros pacientes.

ABSTRACT

Introduction: Graesslin *et al.* (JCO 2002;12:2032-37) developed a nomogram to predict subsequent brain metastases in metastatic breast cancer. Our aim was evaluate the predictive ability of this nomogram in our population. **Methods:** We included 327 patients with unilateral breast cancer without brain metastases as first metastatic site. We calculated the probability of brain recurrence of each patient according to nomogram proposed by Graesslin *et al.* The receptor operating characteristic (ROC) curve derived from the area under the curve (AUC) was used to quantify the predictive capability of the nomogram. **Results:** With a median of follow up of 6.5 years, 51 patients developed brain metastases (15.6%). With the 327 patients, we constructed a ROC curve and the model had a poor discrimination with an AUC of 0.586 (CI95%, 0.498-0.675). **Conclusions:** The nomogram proposed by Graesslin *et al.* showed a low discriminative ability to predict a subsequent brain metastases in our patients.

Palabras clave: Nomograma; Cáncer de mama metastásico; Metástasis cerebral; Validación.

Key words: Nomogram; Metastatic breast cancer; Brain metastases; Validation.

Afiliaciones:

- 1, Escuela de Ingeniería Estadística, Universidad Nacional de Ingeniería.
- 2, Departamento de Cirugía en Mamas y Tumores Mixtos, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- 3, Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- 4, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- 5, Facultad de Ciencias Naturales y Matemáticas, Universidad Nacional Federico Villarreal.

Autor para correspondencia:

Manuel Marcelo Rivera.
Universidad Nacional de Ingeniería.
Escuela de Ingeniería Estadística
Email: marcelo983_18@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Los nomogramas son muy usados para el pronóstico del cáncer debido a que transforman modelos predictivos estadísticos en simples estimados numéricos de la probabilidad de un evento tal como muerte o recurrencia, el cual es calculado a partir de datos clinicopatológicos de cada paciente.¹ En muchos cánceres, los nomogramas son comparables a los tradicionales sistemas de clasificación TNM y están

siendo propuestos como nuevos estándares para predecir el pronóstico de los pacientes.^{2,3}

La metástasis cerebral es una de las peores complicaciones del cáncer y la sobrevida es corta una vez que esta se presenta. La determinación de los factores de riesgo podría identificar aquellos pacientes quienes deberían ser observados más cuidadosamente para permitir una detección temprana de tales metástasis y posibles profilaxis terapéuticas.

Graesslin et al. (2010), desarrollaron un nomograma para predecir metástasis cerebrales subsecuentes en pacientes con cáncer metastásico, basado en variables como la edad, grado histológico, estado del RE, RP, HER2, y la demora entre el diagnóstico y la primera metástasis y número de metástasis no cerebrales.⁴ Nuestro objetivo fue determinar el valor predictivo de este nomograma en nuestros pacientes.

MÉTODOS

Selección de Pacientes

Se realizó una búsqueda en una base de datos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima—Perú) y se identificaron 327 mujeres con cáncer de mama unilateral metastásico, sin metástasis cerebrales como primer sitio de metástasis. Se excluyeron del análisis aquellos pacientes que carecían de información sobre alguna variable requerida para construir el nomograma.

Variables evaluadas

La información del estado del receptor de estrógeno, receptor de progesterona y HER2 fue tomada de los reportes de inmunohistoquímica. Se consideró un caso RE(+) ó RP(+) cuando se observó una tinción nuclear en $\geq 10\%$ de las células tumorales. Un caso fue considerado HER2+, cuando se observó una tinción de membrana de 3 cruces (+++). El grado histológico fue determinado de acuerdo a la modificación de Elston-Ellis del sistema de Bloom-Richardson.^{5,6,7} Otras variables incluidas fueron la edad de la paciente, días entre el diagnóstico del cáncer y la aparición de la primera metástasis y número de sitios metastásicos no cerebrales.

Evaluación del nomograma

La capacidad de discriminación del nomograma propuesto por Graesslin et al. para la predicción de riesgos individuales de metástasis cerebrales subsecuentes, fue cuantificada con la característica operativa del receptor (ROC) derivada del área bajo la curva (AUC). Un IC 95% fue calculado para cada

RESULTADOS

Características de las pacientes

La mediana de seguimiento fue de 6.5 años. De los 327 pacientes incluidos en el estudio, 51 presentaron recurrencia cerebral (15.6%). La edad media fue de 48.5 años (mediana de 47 años, rango: 25 – 78). La cirugía fue el primer tratamiento en 239 casos (73.2%) y la quimioterapia neoadyuvante con posterior cirugía en 88 casos (26.9%); 167 casos (51.1%) presentaron grado histológico 0 ó 1 y 160 (48.9%) presentaron tumores con grado histológico 2; 158 casos (48.3%) fueron RE+ y/o RP+ y HER2-, 44

Tabla 01. Comparación de las características de las pacientes.

Características	Grupo de entrenamiento (MDACC) (n = 2136)	Grupo de validación (Cross Cancer Institute) (n = 128)	Grupo de validación (INEN) (n = 327)
Edad (años)			
Mediana	50.1	53.9	48.5
Rango	19-91	26-89	23-79
Grado histológico n(%)			
G1 ó G2	584(26.4)	48(37.5)	167(51.1)
G3	1466(69.6)	80(62.5)	160(48.9)
Desconocido	108(5)	-	-
Estado del RE, RP y HER2 n(%)			
RE+ y/o RP+ y HER2 -	903(42.3)	32(25)	158(48.3)
ER- / PR- / HER2 -	641(30)	14(10.9)	84(25.7)
HER2 +, RE + ó -, RP + ó -	592(27.7)	82(64.1)	85(26.0)
Tiempo entre el diagnóstico y la primera metástasis (meses)			
Media	21.9	32.3	33.8
Mediana	18	24.5	31.9
Rango	1-100	1-220	1-98
Nº de sitios metastásicos no cerebrales n(%)			
1	1199(56.1)	46(36)	114(34.9)
> 1	937(43.9)	82(64)	213(65.1)
Metástasis cerebral n(%)			
No	1774(83)	106(83)	276(84.4)
Si	362(17)	22(17)	51(15.6)
Compromiso ganglionar			
No	493(23.1)	38(29.7)	91(27.8)
Si	1643(76.9)	90(70.3)	236(72.2)
Estadio T patológico (AJCC)			
T0 -T1	507(23.7)	38(29.7)	58(17.7)
T2	830(38.8)	60(46.9)	178(54.4)
T3	241(11.3)	16(12.5)	31(9.1)
T4	461(21.6)	11(8.6)	50(15.3)
Desconocido	97(4.5)	3(2.3)	10(3.1)
QT (neoadyuvante y adyuvante)			
No	815(38.1)	56(43.7)	45(13.8)
Si	1321(61.9)	72(56.3)	282(86.2)
Hormonoterapia adyuvante			
No	1511(70.7)	61(47.7)	174(53.2)
Si	625(29.3)	67(52.3)	153(46.8)
Radioterapia adyuvante			
No	1105(55.3)	59(46.0)	144(44.0)
Si	1031(44.7)	69(54.0)	183(56.0)
Vivos			
No	841(39.4)	28(21.9)	100(30.8)
Si	1294(60.6)	100(78.1)	225(69.2)

Tabla 2.- Comparación entre las probabilidades de metástasis cerebral calculadas por el nomograma y las observaciones de una posterior metástasis cerebral.

Metástasis Cerebral	Probabilidad de una posterior metástasis cerebral calculada por el nomograma de Graesslin et al. (2010)					Total
	≤ 10%	<10% - 20%	<20% - 30%	<30% - 40%	> 40%	
No n(%)	97 (35.1%)	112 (40.6%)	49 (17.8%)	17 (6.2%)	1 (0.4%)	179 (100%)
Si n(%)	12 (23.5%)	19 (37.3%)	12 (23.5%)	8 (15.7%)	0 (0.0%)	51 (100%)

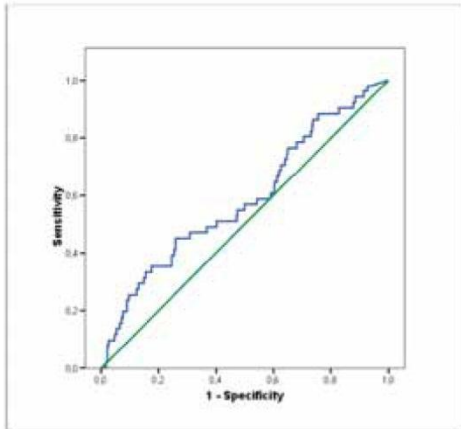


Figura 01. El área bajo la característica curva de la característica operativa del receptor de la curva AUC con un valor de 0.586 (IC 95%, 0.498-0.675).

(25.7%) fueron RE-, RP- y HER2 y 85 (26%) fueron HER2 sin importar el estado de los receptores hormonal. El promedio de días entre el diagnóstico y la primera metástasis fue de 33.8 (mediana de 31.9 años, rango: 1-98). Con respecto al número de sitios metastásicos no cerebrales, observamos que 114 casos (34.9%) presentaron un solo sitio metastásico y 213 casos (65.1%) presentaron más de 1 sitio metastásico. En 236 (72.2%) casos se presentó compromiso ganglionar; 58 casos (17.7%) presentaron estadio patológico T 0 ó 1, 178 casos (54.4%) estadio T2, 31 casos (9.1%) estadio T3, 50 casos (15.3%) presentaron estadio patológico T4 y 10 casos (3.1%). Con respecto a la terapia, se observó que 282 casos (86.2%) recibieron quimioterapia neoadyuvante o adyuvante; 153 casos (46.8%) recibió hormonoterapia adyuvante y 183 casos (56.0%) recibieron radioterapia adyuvante. Cuando se realizó la colección de datos se observó que 225 pacientes (69.2%) estuvieron vivos, 100 (30.8%) fallecieron, y en uno, el estado fue desconocido debido a que se perdió en el seguimiento (tabla 1).

Predicción de la probabilidad de metástasis cerebral en pacientes con cáncer de mama metastásico

Según el nomograma de Graesslin et al, de los 179 pacientes quienes no desarrollaron metástasis cerebral, 97 casos (35.1%), presentaron una probabilidad de metástasis cerebral ≤10%; 112 casos (40.6%) presentaron una probabilidad <10%-20%; 49

casos (17.8%) presentaron una probabilidad <30% - 40% y un caso, presentó una probabilidad >40% (0.4%). Por otra parte, de los 51 pacientes que presentaron una posterior metástasis cerebral, 12 casos (23.5%), presentaron una probabilidad ≤10%; 19 casos presentaron una probabilidad del <10%-20%, 8 casos (15.7%) presentaron una probabilidad <30%-40%. Ningún caso presentó una probabilidad >40% (tabla 2).

Con las probabilidades obtenidas en la serie de 327 pacientes se construyó la curva ROC, la cual es el mejor indicador para medir la capacidad de discriminación del nomograma, obteniéndose un AUC de 0.586 (IC 95%, 0.498-0.675) (figura 1); esto significa que en nuestros pacientes, el nomograma asignará un puntaje mayor a un caso que desarrollará metástasis cerebral, antes que a un caso que no lo hará, en el 58.6% de las veces; es decir tiene una baja capacidad de discriminar pacientes que desarrollarán una posterior metástasis cerebral.

DISCUSIÓN

Los nomogramas son herramientas sencillas de usar ya que representan gráficamente las probabilidades predichas, simplificando complejas operaciones estadísticas y pueden convertirse en valiosas herramientas para determinar la probabilidad de un pronóstico en los pacientes oncológicos. Varios estudios han documentado un superior valor predictivo de los nomogramas cuando son comparados a los grupos de riesgo.^{8,9,10,11} En nuestro estudio evaluamos la capacidad del nomograma propuesto por Graesslin et al. para predecir una subsecuente metástasis cerebral en pacientes con cáncer de mama metastásico no cerebral.

Las características clínicas de nuestros pacientes comparados con los del grupo de entrenamiento para la construcción del nomograma o en el grupo de validación difirieron en algunas variables como el grado histológico, mediana de tiempo entre el diagnóstico del cáncer y la primera metástasis, proporción de pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante o adyuvante; el resto de características fueron similares (tabla 1).

Las variables usadas por Graesslin et al, en la construcción del nomograma fueron seleccionadas mediante un análisis multivariado de las variables clinicopatológicas que predijeron metástasis cerebral en 2136 pacientes con cáncer de mama metastásico. En este grupo de pacientes, el modelo

predictivo del nomograma tuvo un AUC de 0.68 (IC 95%, 0.66 – 0.69); posteriormente, en el grupo de validación compuesto por 128 pacientes, el modelo predictivo presentó un AUC de 0.74 (IC 95%, 0.70 – 0.79). En nuestros pacientes, el modelo predictivo presentó un AUC bajo; esto puede ser el reflejo de una diferente contribución pronóstica de cada variable en nuestra población, y aunque en nuestro grupo de pacientes hay una diferente distribución de algunas características clinicopatológicas, esto no debería influir en la capacidad de predicción del nomograma, ya que calcula probabilidades individuales.

En conclusión, en nuestro grupo de pacientes con cáncer de mama metastásico no cerebral, el nomograma propuesto por **Graesselin et al.** no mostró valor predictivo para una subsecuente metástasis cerebral.

REFERENCIAS

1. Iasonos A, Schrag D, Raj GV, et al. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. *J Clin Oncol.* 2008;26:1364-70.
2. Sternberg CN: Are nomograms better than currently available stage groupings for bladder cancer? *J Clin Oncol* 2006;24:3819-20.
3. Kattan MW: Nomograms are superior to staging and risk grouping systems for identifying highrisk patients: Preoperative application in prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2003;13:111-6.
4. Graesslin O, Abdulkarim BS, Coutant C. Nomogram to predict subsequent brain metastasis in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010 ;28:2032-7
5. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957;11: 359-77.
6. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19: 403-10.
7. Elston CW. Grading of invasive carcinoma of the breast. In Page DL, Anderson TJ (eds): *Diagnostic Histopathology of the Breast*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1987; 300-11.
8. Eastham JA, Kattan MW, Scardino PT. Nomograms as predictive models. *Semin Urol Oncol.* 2002;20:108-15.
9. Shariat SF, Karakiewicz PI, Suardi N, et al. Comparison of nomograms with other methods for predicting outcomes in prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Clin Cancer Res.* 2008;14:4400-7.
10. Kattan MW, Shariat SF, Andrews B, et al. The addition of interleukin-6 soluble receptor and transforming growth factor h1 improves a preoperative nomogram for predicting biochemical progression in patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3573-9.
11. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, et al. Nomograms provide improved accuracy for predicting survival after radical cystectomy. *Clin Cancer Res* 2006;12:6663-76.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.

Financiación: El presente trabajo fue autofinanciado por los investigadores.

Factores asociados con la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama triple negativo

Factors associated with pathologic response to chemotherapy in triple negative breast cancer

Silvia Neciosup¹, Manuel Marcelo², Luz Ventura³, Carlos Vallejos¹ y Henry Gómez¹

RESUMEN

Introducción: Los tumores de mama triple negativo (TN) representan aproximadamente entre el 20% al 25% de todos los cánceres de mama. El manejo clínico de estos tumores ha cambiado dramáticamente y se ha evaluado el rol de la neoadyuvancia. Nuestros objetivos fueron determinar las tasas de respuesta completa patológica (RCp) y su influencia en la sobrevida global (SG) y sobrevida libre de enfermedad (SLE). **Métodos:** Se realizó una revisión retrospectiva de 89 casos con tumores de mama TN diagnosticados y tratados con quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima-Perú) durante el 2002-2007. Se evaluó la asociación entre las principales variables clínicopatológicas con la respuesta patológica y se calcularon las tasas de SLE, el tiempo a la progresión y la SG según el tipo de respuesta patológica. **Resultados:** La mediana de edad al diagnóstico fue de 40 años, 56 pacientes (62.9%) solo recibieron quimioterapia en neoadyuvancia, 23 (25.8%) recibieron quimioterapia seguida de radioterapia y 10 (11.2%) quimioterapia y radioterapia concurrentes. Once pacientes (17.7%) presentaron respuesta patológica completa. Los factores asociados con enfermedad residual fueron: grupo de edad <40 años (riesgo relativo [RR]=4.2; $P=0.001$), nulípara o un hijo (RR=4.5; $P=0.042$) y edad al primer embarazo ≥ 30 años (RR=4.7; $P=0.031$). Con una mediana de seguimiento de 3.4 años, la SG fue de 87.3% al primer año fue y 51.8% en el tercer año. La SLE para las pacientes con RCp fue de 90.9% al tercer año y del 54.6% para pacientes con enfermedad residual ($P=0.043$); la SG al tercer año fue del 100% para pacientes con RCp, y del 54.6% para pacientes con enfermedad residual ($P=0.035$). **Conclusiones:** Se observaron tasas de respuesta similares a algunos reportes publicados previamente y se encontraron algunas variables que estarían asociadas a la enfermedad residual. La RCp predijo altas tasas de SLE y SG.

ABSTRACT

Introduction: Triple negative (TN) breast tumors occur in approximately 20% to 25% of all breast cancers. The clinical management of these tumors has dramatically changed and the role of neoadjuvancy has been evaluated. Our aims were to determine the pathologic complete response (pCR) rates and its influence in the overall survival (OS) and disease-free survival (DFS). **Methods:** We realized a retrospective review of 89 cases with TN breast tumors diagnosed and treated with neoadjuvant chemotherapy at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima-Perú) in the period 2002-2007. Association between the main clinicopathologic variables and pathological response was evaluated; also was calculated the rates of DFS and OS according to type of pathological response. **Results:** The median age at diagnosis was 40 years, 56 patients (62.9%) received only neoadjuvant chemotherapy, 23 (25.8%) received chemotherapy then radiotherapy and 10 (11.2%) received concurrent chemotherapy and radiotherapy. Eleven patients (17.7%) achieved pCR. Factors associated with residual disease were: <40 years age group (relative risk [RR]= 4.2; $P=0.001$), nulliparous or 1 child (RR=4.5; $P=0.042$) and age to first pregnancy ≥ 30 years (RR=4.7; $P=0.031$). With a median of follow-up of 3.4 years, OS for all patients was 87.3% at first year and 51.8% at third year. Three years-DFS for patients achieving pCR was 90.9% and 54.6% to patients with residual disease ($P=0.043$); 3-years OS was 100% for patients with pCR and 54.6% for patients with residual disease ($P=0.035$). **Conclusions:** We observe similar response rates to some reports published previously and we found some variables associated to residual disease. pCR predicted high rates of DFS and OS.

Palabras clave: Cáncer de mama triple negativo, factores de pronóstico; Factores predictivos; Respuesta clínica; Respuesta patológica.

Key words: Triple negative breast cancer; Prognostic factors; Predictive factors; Clinical response; Pathological response

Afiliaciones:

- 1, Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- 2, Escuela de Ingeniería Estadística, Universidad Nacional de Ingeniería.
- 3, Departamento de Medicina Oncológica, Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo.

Autor para correspondencia:

Silvia Neciosup Delgado
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Av. Angamos Este 2520, Surquillo
Lima 34 – Perú
Email: silvianeciosup@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama triple negativo (TN) es un tumor primario de la mama caracterizado por la ausencia de la expresión de receptores hormonales y sobre expresión del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2) y representa aproximadamente al 20-25% de todos los cánceres de mama.^{1,2} La frecuencia de los tumores de mama TN varía de acuerdo al grupo étnico. Se ha descrito que en la población caucásica el cáncer de mama TN representa el 7-8% de los casos, mientras que en la población peruana la frecuencia es del 21.3% de los casos, una proporción similar a la descrita por **Carey et al.**, en un estudio realizado en Carolina del Norte que incluyó población afroamericana y no afroamericana.^{3,4,5,6}

El manejo del cáncer de mama TN ha cambiado dramáticamente desde la última década y se ha evaluado el rol de la neoadyuvancia en estos tumores. Las tasas de respuesta a la neoadyuvancia son más altas en tumores TN que en los tumores HER2 o luminales; pero paradójicamente, los subtipos TN tienen peor pronóstico.⁷ Los tumores TN ha desarrollado un creciente interés a nivel clínico, biológico y epidemiológico debido a la agresividad de su comportamiento, pobre pronóstico y ausencia de blancos terapéuticos.^{2,8,9,10}

El objetivo de este estudio fue evaluar variables clinicopatológicas y epidemiológicas que pudieran influir en la respuesta al tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama TN.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó una revisión retrospectiva de 89 casos de cáncer de mama homolateral TN en estadios clínicos II-III, diagnosticados y tratados con terapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima-Perú) desde enero del 2002 hasta diciembre del 2007. Los criterios de exclusión incluyeron: falta de adherencia al tratamiento con quimioterapia, ausencia de información clínica, y pacientes que fueron perdidos en el seguimiento.

Variables clinicopatológicas y demográficas

Los datos de las principales variables clinicopatológicas se colectaron de las historias clínicas e incluyeron: edad, número de hijos, edad en el primer embarazo, talla, peso, índice de masa corporal, edad de menarquía, estado menopáusico al diagnóstico del cáncer, antecedentes personales y familiares, estadios T y N, estadio clínico, tipo y grado histológico, esquema de tratamiento, respuesta clínica y patológica a la terapia, y tipo de cirugía. La respuesta patológica fue catalogada como respuesta completa patológica (RCp), cuando no existió neoplasia viable o solo algunas áreas de carcinoma ductal *in situ*; y enfermedad residual, cuando se observó tumor viable.

Los anticuerpos usados en la inmunohistoquímica fueron: anti - Receptor de Estrógeno (RE) (Clona 1D5, Dako), anti - Receptor de Progesterona (RP) (Clona PGR636, Dako), anti - Her2 (Clona A0485 Dako). Se consideró que un caso era RE o RP positivo cuando se observó tinción nuclear en $\geq 10\%$ de las células tumorales; en el caso de HER2, se consideró un caso positivo cuando se observó una tinción de membrana de 3+. El grado histológico fue evaluado de acuerdo a la modificación de Elston-Ellis del sistema de Bloom Richardson.^{11,12} Los estadios clínicos en las pacientes se determinó siguiendo los criterios de la sexta edición del manual de estadaje del American Joint Committee on Cancer (AJCC).¹³

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables categóricas y medidas de resumen para las variables cuantitativas. Para comparar las medias de los subgrupos de interés se empleó la prueba t-student y para el análisis de la asociación entre las variables clínico-patológicas y los grupos según la respuesta patológica. Se empleó la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando fuera apropiada. Para cuantificar la importancia de la asociación, se determinaron los riesgos relativos (RR).

La sobrevida libre de enfermedad, tiempo libre de progresión, y sobrevida global fueron calculadas empleando el método de Kaplan-Meier. La prueba de log-rank se usó para determinar la significancia estadística de las diferencias observadas entre las curvas de sobrevida de los grupos comparados. La sobrevida libre de enfermedad se calculó desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de la recurrencia de la enfermedad o último contacto; el tiempo a la progresión se calculó desde el inicio de la quimioterapia neoadyuvante hasta la progresión de la enfermedad (durante el tratamiento de la quimioterapia neoadyuvante o después de la cirugía) o fecha de último contacto. La sobrevida global se calculó desde el inicio de la neoadyuvancia hasta el fallecimiento o fecha de último contacto. En todos los casos la significancia estadística se determinó con un $P < 0.05$.

RESULTADOS

Características clinicopatológicas y demográficas

En la **tabla 1**, se describen las principales características clinicopatológicas y demográficas de las pacientes. La mediana de edad al diagnóstico fue de 40 años y el intervalo de edad con mayor frecuencia de casos fue el de 30 a 39 años (44.9%). Catorce pacientes (15.7%) fueron nulíparas, el intervalo de edad más frecuente del primer embarazo fue de 20 a 30 años (50%). El 67.4% de las pacientes tuvieron sobrepeso u obesidad, 39 pacientes (43.8%) tuvieron menarquía precoz, el 22.5% tuvo antecedentes familiares de neoplasias, de las cuales, el 7.9% fueron cáncer de mama. La mayoría de

Tabla 1. Características clínico patológicas y demográficas de las pacientes

Características	n	%
Edad en años (media / rango)	40.08 / [23 – 69]	
Edad en intervalos		
[20 – 29]	7	7.9
[30 – 39]	41	44.9
[40 – 49]	33	37.1
[50 – 59]	8	9
[60 – 69]	1	1.1
Número de hijos		
0	14	15.7
1	20	22.5
2	26	29.2
>3	29	32.6
Edad al primer embarazo*		
< 20	24	27.0
20-30	45	50.6
> 30	5	5.6
Peso (kg)		
media / rango	62.7 / [42 – 94]	
Talla (metros)		
Promedio / rango	1.54 / [1.38 – 1.70]	
IMC		
Desnutrición	2	2.2
Normal	27	30.3
Sobrepeso	34	38.2
Obesidad	26	29.2
Menarquia		
≤ 12 años	39	43.8
> 12 años	50	56.2
Estado menopáusico		
Premenopausia	70	78.7
Postmenopausia	19	21.3

*. Desconocido en 15 pacientes. Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal.

las pacientes presentaron estadios clínicos localmente avanzados (95.5%). Con respecto a la histología, el 96.6% de los casos presentaron carcinoma ductal y el 68.5% presentaron grado histológico III.

Respuesta al tratamiento

Las características del tratamiento se describen en la **tabla 2**. Cincuenta y seis pacientes (62.9%) recibieron solo quimioterapia, 23 (25.8%) recibieron quimioterapia seguida de radioterapia y 10 pacientes (11.2%) recibieron quimioterapia y radioterapia concurrentes. Los esquemas de quimioterapia más usados fueron AC (adriamicina, ciclofosfamida) seguido de paclitaxel en el 29.2% de los casos y FAC (fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida) en el 25.8%. Con respecto a la cirugía, 62 pacientes fueron sometidas a cirugía curativa y 26 no fueron sometidas a cirugía debido a que presentaron progresión de enfermedad. En un caso que presentó progresión de enfermedad, se realizó una mastectomía paliativa. En las pacientes sometidas a cirugía curativa, se observó RCp en 11 pacientes (17.7%).

Los esquemas neoadyuvantes con más frecuencia de resistencia primaria fueron FAC y AC/paclitaxel (33.3% en cada caso). En la **tabla 2** se describe el tratamiento neoadyuvante de los 27 casos que

presentaron resistencia primaria a la quimioterapia.

Correlación entre las variables clinicopatológicas y las tasas de respuesta

Se observaron diferencias significativas entre las medias de la edad al diagnóstico con respecto al tipo de respuesta patológica ($P=0.001$); se observó además una asociación significativa con los grupos de edad ≤ 40 años vs >40 años ($P=0.001$; $RR=4.2$); también vemos que existe asociación significativa entre la respuesta patológica y número de hijos (nulípara ó 1 hijo vs ≥ 2 hijos) ($P=0.042$, $RR=4.5$); y la edad en el primer embarazo (< 30 años vs ≥ 30 años) ($P=0.031$, $RR=0.2$). No se encontró asociación entre la respuesta patológica y el resto de variables (**tabla 3**).

Influencia de la respuesta patológica en la sobrevida

La mediana de seguimiento de las pacientes fue de 3.4 años. La sobrevida libre de enfermedad al año fue 74.9% y a los tres años 61.6%. El tiempo libre de progresión fue al año 71.7% y a los tres años 42.6% (**figura 1**). La sobrevida global fue del 87.3% en el primer año y 51.8% en el tercer año. Cuando

Tabla 1 (cont.). Características clinicopatológicas y demográficas de las pacientes

Características	n	%
Antecedentes personales		
Ninguno	80	89.9
Asociado a gestación	4	4.5
Cáncer de cuello uterino	1	1.1
Fibroadenoma de mama derecha	1	1.1
Hipertensión arterial	2	2.2
Anticoncepción hormonal	1	1.1
Antecedentes familiares		
Cáncer de Mama	7	7.9
Cáncer de Ovario	1	1.1
Otros cánceres	12	13.5
T		
T2	6	6.7
T3	22	24.7
T4	61	68.5
N		
N0	9	10.1
N1	56	62.8
N2	12	13.5
N3	12	13.5
Estadio clínico		
IIA	2	2.2
IIB	2	2.2
IIIA	23	25.8
IIIB	51	56.2
IIIC	12	13.5
Tipo histológico		
Carcinoma ductal	86	96.6
Carcinoma lobulillar	3	3.3
Grado histológico		
G1	-	-
G2	16	18
G3	61	68.5
Desconocido	12	13.5

Tabla 2. Características del tratamiento

Característica	n	%
Tratamiento neoadyuvante		
QT	56	62.9
QT seguido de RT	23	25.8
QT y RT concurrentes	10	11.2
Esquema de QT neoadyuvante		
AC/PXT	26	29.2
FAC	23	25.8
AC/PXT-RT	10	11.2
AC	7	7.9
ADR/CF-5FU	9	10.1
ADR	5	5.6
FAC/PXT/5FU	1	1.1
PXT/FAC	3	3.4
Otros	5	5.6
Número de ciclos de QT neoadyuvante		
Mediana / Rango	6 / [2 - 10]	
Respuesta clínica a la QT neoadyuvante		
Respuesta completa	8	9.0
Respuesta parcial	43	48.3
Enfermedad estable	4	4.5
Progresión de enfermedad	34	38.2
Respuesta clínica a la RT neoadyuvante		
Respuesta completa	1	1.1
Respuesta parcial	14	15.7
Enfermedad estable	1	1.1
Progresión de enfermedad	15	16.9
No evaluable	2	2.2
No recibieron RT	56	64.0
Tipo de cirugía		
Cirugía Conservadora	12	19.4
Cirugía Conservadora más ganglio centinela	2	3.2
Mastectomía Radical	48	77.4
Resistencia primaria a la quimioterapia		
FAC	9	33.3
AC / PXT	9	33.3
AC	1	3.7
ADR	1	3.7
ADR /CF-5FU	3	11.1
OTRAS	4	14.8

Abreviaturas: QT, quimioterapia; RT, radioterapia; FAC, fluorouracilo / adriamicina / ciclofosfamida; AC, adriamicina/ciclofosfamida; ADR, adriamicina, PXT, paclitaxel, 5-FU, fluorouracilo.

se realizó una estratificación de las pacientes según la respuesta patológica, se observó que la sobrevida libre de enfermedad para las pacientes con respuesta patológica completa en el primer y tercer año fue del 90.9% y para las pacientes con enfermedad residual fue del 73.6% y del 54.6% al primer y tercer año respectivamente. Tomando al grupo de RCp como grupo de comparación, se observó que el grupo con enfermedad tuvo un HR de 6.124 (IC 95%: 0.823 - 45.59, $P=0.077$). Los intervalos de confianza calculados son amplios debido al reducido número de pacientes que alcanzó la RCp, por esta misma razón no se realizó el cálculo de HR para la sobrevida global. La sobrevida global para las pacientes que tuvieron respuesta patológica completa fue del 100% al primer y tercer año, mientras que los pacientes con enfermedad residual presentaron una sobrevida global del 98.0% y 63.4% al primer y tercer año respectivamente (**figura 2, tabla 4**).

DISCUSIÓN

Este estudio evalúa factores clinicopatológicos y demográficos que influyen en la respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante y su pronóstico. Se ha descrito extensamente en la literatura que los pacientes con cáncer de mama TN tienen tasas de respuesta patológica mucho más altas que los pacientes con tumores no TN; no obstante, aquellos pacientes TN con enfermedad residual luego de la quimioterapia presentan una peor sobrevida cuando se comparan con los pacientes no TN, particularmente durante los 3 primeros años luego de la cirugía.¹⁴

La edad promedio de presentación de la enfermedad en nuestra serie de casos fue inferior a la reportada por **Vallejos et al. (2010)** para los pacientes triple negativo en nuestra población (49.5 años), y en otras poblaciones.^{5,7,15,14,15,16}

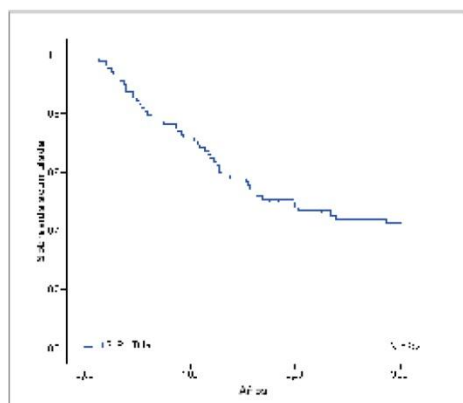


Figura 1. Tiempo libre de progresión de todos los casos

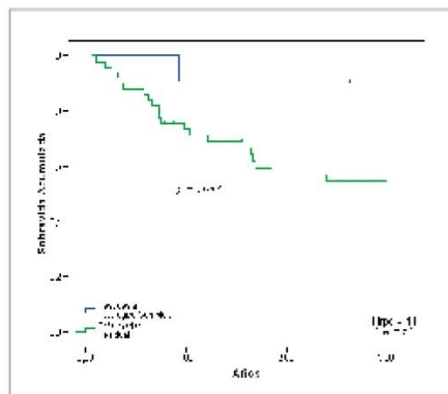


Figura 2. Sobrevida libre de enfermedad según la respuesta patológica

Tabla 3.- Análisis univariado de los factores que influyen en la respuesta patológica.

Variable	Respuesta completa patológica 11 (17.7%)	Enfermedad residual 51 (82.3%)	RR	P
Edad al diagnóstico (años) media / rango	35,09 / [31 – 43]	41,51 / [25 – 69]	-	0.001
Intervalo de edad (años) ≤ 40 años > 40 años	9 (81.8%) 2 (18.2%)	23 (45.1%) 28 (54.9%)	4.2	0.027
Número de hijos Nulípara o 1 hijo 2 o más	8 (72.7%) 3 (27.3%)	15 (29.4%) 36 (70.6%)	4.5	0.013
Edad al primer embarazo (años) Menos de 30 años 30 años o más Nulíparas*	6 (66.7%) 3 (33.3%) 2	41 (95.3%) 2 (4.7%) 8	0.2 4.7	0.031
IMC (kg/m²) Normal Sobrepeso/Obesidad Desnutrición*	3 (30.0%) 7 (70.0%) 1	20 (38.5%) 32 (61.5%) 1	0.7	0.731
Estadio clínico IIB IIIA IIIB - IIIC	1 (9.1%) 4 (36.4%) 6 (54.5%)	3 (5.9%) 16 (31.4%) 34 (62.7%)	-	0.855
Grado histológico G2 G3 No determinado*	1 (10.0%) 9 (90.0%) 1	9 (20.9%) 34 (79.1%) 8	0.5	0.388
Estado de menopausia Premenopausia Postmenopausia	10 (90.9%) 1 (9.1%)	38 (74.5%) 13 (25.5%)	2.9	0.225
Tratamiento neoadyuvante QT QT seguido de RT QT y RT concurrentes	9 (81.8%) 2 (18.2%) 0 (0.0%)	36 (67.9%) 9 (17.6%) 6 (11.8%)	-	0.484

*, No incluido en el análisis; RR, riesgo relativo.

Tabla 4.- Sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global de acuerdo a la respuesta patológica

	1 año	3 años	P
Sobrevida libre de enfermedad			
Respuesta completa patológica	90.9%	90.9%	0.043
Enfermedad residual	73.6%	54.6%	
Sobrevida global			
Respuesta completa patológica	100%	100%	0.035
Enfermedad residual	98%	63.4%	

Se observó que la edad al diagnóstico es una variable altamente influyente, y que las pacientes con RCp presentaron una menor edad al diagnóstico. La influencia de la edad en la respuesta no fue observada por **Chang et al. (2010)** ni **Keam et al. (2007)** quienes realizaron el mismo análisis.^{15,16} La media de edad se vio reflejada en la proporción de mujeres premenopáusicas que fueron incluidas en nuestro estudio. Adicionalmente, el análisis univariado describió una asociación significativa entre las tasas de respuesta completa con el intervalo de edades (≤40 vs > 40 años), número de hijos, y edad al primer

embarazo. No se pudo realizar un análisis multivariado debido al reducido número de pacientes.

Nuestra tasa de RCp completa fue del 17.2%, inferior a la descrita por **Barghava et al.**, donde de 79 pacientes triple negativo incluidos en su serie, el 30.4% alcanzó respuesta completa; pero similar a la obtenida por **Liedke et al. (22%)**.^{14,17} Los tratamientos que adicionan taxanos a los regímenes con antraciclinas para tumores TN pueden alcanzar tasas de RCp mas altas; por ejemplo, en el estudio de **Lietke et al.**, las tasas de pCR para FAC/FEC/AC

fue del 20%, mientras que para TFAC/TFEC fue del 28%, mientras que para taxanos como agente único fue de apenas el 12%. Otros regímenes para neoadyuvancia propuestos alcanzan tasas de RCp mas altas, como por ejemplo docetaxel mas carboplatino con una tasa de RCp del 54.1%.¹⁶

Al parecer, dentro de la población de tumores triple negativo hay un subgrupo de peor pronóstico, y es que se ha descrito que la las tasas de respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante en el fenotipo tipo-basal (RE-,RP-,HER2-, EGFR-, Ck5/6-) son más bajas que aquellos tumores no basales (RE-,RP-,HER2-,EGFR+ y/o Ck5/6+).¹⁸ Las tasas de respuesta descrita para los diferentes subtipos de cáncer de mama es variable.^{19,20, 21}

La RCp va a acompañada de altas tasas de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global comparadas con aquellas que tienen enfermedad residual. En el Estudio clínico B18 de la *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP), donde se alcanzó una media de seguimiento de 9 años, las pacientes que alcanzaron RCp tuvieron 75% y 85% de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global respectivamente, a comparación del 58% y 73% para pacientes con enfermedad residual.²² Resultados similares fueron demostrados por el protocolo B27 de la NSABP.²⁰ En nuestro estudio obtuvimos el 100% de SG y 90.9% de SLE a los 3 años para las pacientes que lograron respuesta patológica completa; en contraste, las pacientes con enfermedad residual presentaron tasas de sobrevida mucho menores. La RCp es una variable sustituta (*surrogate endpoint*) de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, que es muy útil para evaluar la efectividad de nuevos regímenes de quimioterapia.²³

El cáncer de mama TN tiene marcadores de pobre pronóstico, tales como el alto grado nuclear, incidencia incrementada de metástasis viscerales, intervalo corto de recurrencia, y mientras que los otros subtipos de cáncer de mama tienen más opciones de tratamiento como terapia endocrina, trastuzumab y lapatinb, la quimioterapia es el único tratamiento sistémico que existe hasta el momento para estas pacientes. En la actualidad el grupo español GEICAM está realizando que evalúa la terapia de mantenimiento con capecitabina en pacientes triple negativo (NCT00130533) y en algunos años se conocerán los resultados.

En nuestro estudio encontramos una tasa de respuesta objetiva (respuesta clínica completa y parcial) del 57%, sin embargo hubo un 38.2% de casos que presentaron resistencia primaria a la quimioterapia, en su mayoría estuvo basada en antraciclinas. En nuestra serie de casos, se empleó taxanos en el 45% de los casos.

Un estudio del grupo GeparTrio, determinó una tasa de respuesta objetiva (respuesta clínica parcial más

completa) del 76% luego de solo dos cursos de TAC (docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida), siendo las tasas de respuesta patológica del 38.9% luego de 4 a 6 ciclos adicionales de TAC o 4 ciclos de vinorelbine y capecitabina.²⁴

En conclusión, nuestros casos de cáncer de mama triple negativo alcanzaron tasas de respuesta patológica similares a los descrito en algunos reportes, observándose que hay factores que podrían estar asociados a la respuesta patológica, tal como la edad al diagnóstico, número de hijos o edad del primer embarazo. Se corroboró que la RCp predice altas tasas de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

REFERENCIAS

- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 13:4429-4434, 2007
- Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-Negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer* 109:1721-1728, 2007.
- Spitale A, Mazzola P, Soldini D, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the south of Switzerland. *Ann Oncol* 2009; 20:628-35.
- Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:439-43.
- Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer*. 2010;10:294-300
- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295:2492-502.
- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 13:2329-2334, 2007
- Mersin H, Yildirim E., Berberoglu U, The prognostic importance of triple negative breast carcinoma. *Breast* 2008;17:341-346.
- Haffty BG, Yang Q, Reiss M, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 24:5652-5657, 2006
- Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood M, 2009. T1N0 triple negative breast cancer: risk of recurrence and adjuvant chemotherapy. *Breast J.* 15, 454-460.
- Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11:359-77.
- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19:403-10.
- Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
- Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:1275-81.
- Keam B, Im SA, Kim HJ, et al. Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: paradoxical features of the triple negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2007;7:203.
- Chang HR, Glaspy J, Allison MA, et al. Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-

- based neoadjuvant treatment. *Cancer*. 2010;116:4227-37.
17. Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy: a single institutional experience with 359 cases. *Cancer*. 2010;116:1431-9.
18. Masuda H, Masuda N, Kodama Y, et al. Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple-negative breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;67:911-7.
19. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-85.
20. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003;21:4165-74.
21. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23:2676-85.
22. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;96-102.
23. Hanrahan EO, Hennessy BT, Valero V. Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer: an overview and review of recent clinical trials. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:1477-91.
24. Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the Gepar-Trio study. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:133-40.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.

Financiación: El presente trabajo fue autofinanciado por los investigadores.

Diseño y construcción de un espirómetro *pitot* computarizado para tratamientos con radioterapia de tumores que se mueven durante la respiración

Design and construction of a computerized pitot spirometer for treatments with radiotherapy of tumors moving during breathing

Alberto Lachos¹, Bertha García¹, Fernando Valencia y Luis Pinillos¹

RESUMEN

Introducción: Ciertos tumores se mueven junto con los movimientos respiratorios dificultando la el tratamiento con la radioterapia. El propósito de este estudio fue implementar una técnica adaptada a la respiración para minimizar el movimiento del tumor, utilizando tecnología desarrollada en nuestro medio. **Métodos:** Con la ayuda de sensores de caudal de aire que provienen de la respiración, se generaron señales que fueron transformadas en gráficos por medio de interfaces mediante un software diseñado por los investigadores. El procedimiento de utilización de esta técnica constó de tres fases (calibración, entrenamiento y tratamiento). Para demostrar la eficacia de la técnica, se requirió tomar varias series TAC de simulación en diferentes momentos y al mismo paciente para demostrar que el isocentro del tumor no variaba cuando la respiración era bloqueada en el mismo momento del ciclo respiratorio. **Resultados:** El trabajo de diseño y construcción del espirómetro *pitot* computarizado se prolongó por cerca de un año, posteriormente se realizaron las pruebas en el equipo de tomografía y un planificador CAT PLAN. La técnica fue fácilmente aprendida por los pacientes. El isocentro del tumor en las diferentes series no sufrió cambios mayores a los 2 mm, con una desviación aceptada y atribuida a la incertidumbre por contorno. El GTV fue mucho mayor en la respiración libre que en respiración bloqueada hasta en 32%. El PTV presentó cambios mas drásticos (mayor en 62%). Se observó que cuando se bloquea la respiración en inspiración profunda, el volumen pulmonar aumenta hasta en un 30%, disminuyendo de esta manera el volumen de pulmón sano irradiado. **Conclusión:** La viabilidad de un diseño de espirómetros de este tipo amplía las posibilidades para el mejoramiento técnico de mayor envergadura, como la miniaturización del equipo, la comunicación inalámbrica de datos y la aplicación en otros sistemas médicos de imágenes como angiofluoroscopia y aplicación para equipos de antigua generación sin sistemas incorporados.

ABSTRACT

Introduction: Some tumors move along with the respiratory movements making it hard the treatment with radiotherapy. The aim of this study was to set up a technique adapted with respiration in order to minimize the tumor's movement with respiration by using our own developed technology. **Methods:** With help of sensors of air volume which come from breathing, was generated signals that were transformed in graphics through interfaces by a software, designed by our researchers. The method of utilization of this technique is listed of three stages (calibration, training and treatment). In order to show the efficacy of this technique, it was required to take several series of TAC of simulation, on different times and to the same patient, with the aim to show the tumor's isocenter does not vary when the respiration was blocked at the same moment of the respiratory cycle. **Results:** The work design and construction of the computer pilot spirometer was prolonged near to a year. After that, test were performed by the tomography equipment and the planner CAT PLAN. This technique was easily learned by patients. The tumor's isocenter on the different series did not suffer mayor changes to 2 mm, with an accepted deviation and attribute it to the uncertainty for contour. The GTV was much mayor in free respiration than blocked respiration on 32%. The PTV presented more drastic changes (major on 62%). We observed that when respiration is blocked on deep inspiration, the pulmonary volume grows about 30%, decreasing for this way the volume of the irradiated healthy lung. **Conclusion:** The viability of a design of espirometers of this type extend the possibilities to technical improvement of major magnitude, such as the miniaturization of the equipment, the wireless communication of data and the application in other medical imaging systems as angiofluoroscopia the application to equipment of old generation without incorporated systems.

Palabras clave: Radioterapia; Espirometría, Planificación, Medidas

Key words: Radiotherapy; Spirometry; Planification, Measurements

Afiliaciones:

Autor para correspondencia:

Alberto Lachos Dávila
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Av. Angamos Este 2520, Surquillo
Lima 34 – Perú
Email: alachos@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

En Departamentos de radioterapia, donde se disponen de unidades de radiación, estas se utilizan para el tratamiento de tumores a veces ubicados cerca y/o en órganos que están en constante movimiento; por lo que su localización, variable temporal, se hace bastante difícil. Para conseguir esto, se diseñó y construyó un sistema totalmente automático para registrar y analizar la respiración del paciente, que sirve para tener la información en tiempo real de los parámetros necesarios a fin de lograr la localización tumoral en un ciclo de la inspiración.

Desde el descubrimiento de los rayos X por Wilhem Conrad Roentgen en 1895 y el descubrimiento del radium por los esposos Curie en 1898, la radioterapia ha seguido una constante evolución, desde los tratamientos en campos directos, tratamientos en dos dimensiones, conformacional en 3D con o sin modulación de intensidad, hasta los tratamientos en 4D (conformacional, tomando en cuenta el movimiento respiratorio).

La existencia de movimientos respiratorios es una preocupación durante la radioterapia de tumores torácicos (pulmones, mama, mediastino) y abdominales (hígado y riñones). A fin de asegurar la presencia del tumor en el volumen irradiado en todo momento del ciclo respiratorio, los radioterapeutas están obligados a recurrir a campos lo más grandes posibles, exponiéndose al mismo tiempo a irradiar una proporción más importante de tejido sano.

El advenimiento de la radioterapia conformacional con o sin intensidad modulada hace esta situación aun mas difícil, puesto que el concepto de conformación esta basado en una localización más precisa de la posición anatómica del volumen tumoral a fin de reducir las dimensiones de los campos y mejor proteger los tejidos sanos, esto obliga a los radioterapeutas a buscar nuevas formas de poder liberar la irradiación en un momento preciso del ciclo respiratorio. Se han desarrollado diferentes técnicas para cumplir este propósito.^{1,2}

Técnicas de radioterapia adaptada a la respiración

1. Bloqueo respiratorio:

Bloqueo obtenido por la oclusión de una válvula de bloqueo activo (*Active Breathing control* o ABC).

Bloqueo voluntario por el paciente (*Deep inspiration breath Hold technique* o DIBH).

2. Seguimiento en tiempo real del ritmo respiratorio. *Real Time position Management* (RPM):

La técnica de bloqueo activo consiste principalmente en la utilización de una válvula que bloquea la

respiración del paciente a voluntad del operador. La técnica de seguimiento en tiempo real del ritmo respiratorio es altamente tecnológica, que ha tenido un desarrollo impresionante en los últimos cinco años en sus diferentes modalidades. El sistema "Varian" utiliza cámaras localizadas dentro de la sala de tratamiento para detectar el movimiento de la caja torácica, esta información es transmitida al sistema informático que con ayuda de un software grafica el ciclo respiratorio del paciente, permitiendo al operador irradiar el volumen blanco en un momento dado de la respiración, esta es una técnica muy costosa, que desde la planificación requiere de un simulador TAC implementado con software de reconstrucción de imágenes en 4D y los aceleradores lineales deben estar implementados con tecnología de radioterapia guiada por imágenes (IGRT).³

Actualmente, la radioterapia ha alcanzado su máximo desarrollo con la radiocirugía robótica implementada con tecnología guiada por imágenes y seguimiento en tiempo real del ritmo respiratorio, utilizando un acelerador lineal robótico llamado CYBERK-NIFE.

En la técnica de respiración controlada por el paciente, se requiere de entrenamiento para familiarizar al paciente con el software, además de evaluar la capacidad pulmonar a un nivel de respiración profunda reproducible. La meta es inmovilizar al tumor y expandir el pulmón normal fuera de la región de alta dosis.

Existe en Francia un protocolo de estudio prospectivo randomizado de RAR de evaluación de la casuística y prevención de secuelas y evaluación médico-económica, en el cual participaron más de 20 centros de radioterapia. Durante dos años se reclutaron 1120 pacientes (560 pacientes en el grupo RAR y 560 pacientes en el grupo control). Costo total del proyecto 3.6 millones de euros. El equipo que se utilizó en la mayoría de los casos es el SPIRO DIN'R, constituido de un espirómetro, lentes de video, y el software de control. Este equipo es fácil de manipular y mucho menos costoso que otros equipos. Se ha publicado los primeros resultados, demostrando sobre todo las ventajas dosimétricas de la radioterapia adaptada a la respiración, donde la radioterapia con bloqueo respiratorio voluntario presenta ventajas dosimétricas sobre la modalidad de seguimiento en tiempo real del ritmo respiratorio protegiendo mayor volumen de pulmón sano y cubriendo el volumen tumoral con mayor exactitud.

MÉTODOS

Para el diseño y construcción de un espirómetro pitot computarizado se requirió de una investigación profunda y la colaboración de diferentes profesionales especialistas en física medica, ingeniería electrónica y programación de software. El diseño se centra en las características condicionadas por los caudales producidos en la respiración, los cuales

tienen una variedad de componentes diferenciales los cuales producen y registran un amplio rango de velocidades de flujo; esto se logra con ayuda de sensores de caudal de aire que provienen de la respiración. Estas señales son transformadas en gráficos por medio de interfaces y con la ayuda de un software, diseñado por el equipo investigador.

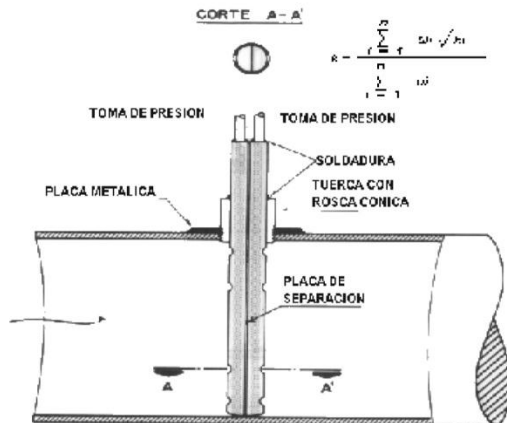


Figura 1. Diseño físico del sensor. h_i =diferencia de presiones en ambos lados del indicador; K = constante del sensor.

Los datos experimentales nos dan las señales puras emitidas por un diseño de sensor diferencial, luego las señales se registran, se restan y se integran por métodos matemáticos; posteriormente se depuran señales parásitas que no están en el perfil gráfico de señales.^{4,5,6,7,8}

Matemática del sistema:

Se hacen aproximaciones por métodos numéricos a la curva de ajuste. Se proyecta la curva paramétrica del sensor con una ecuación que será típica del sensor como función del caudal instantáneo (velocidad/sección), logrando la correspondencia funcional matemática.

En medidas repetitivas de larga estadística, se observa la continuidad y permanencia de la curva obteniendo un dispositivo aplicador fiable.

Sensores Electrónicos y Hardware:

Se utilizan sensores de presión piezoeléctricos electrónicos del tipo adosable a tarjeta impresa de alta sensibilidad y de 40 cm de H_2O de rango máximo de presión, esto permite detectar los mínimas pérdidas o caudales a través del sensor e incluirlos en la iteración matemática.

Software

El Software de Host PC se realiza con el Programa C.

El Software del Hardware en Programa Pic Basic

Estructura del Software: 3 pantallas

Calibración, Entrenamiento, Tratamiento

Entorno amigable

Setting: Volumen de Calibración

Porcentaje automático de error tras la calibración

Corrección acumulativa automática

Pistón virtual de calibración

Gráfica en tiempo real

Archivo de registro vía PDF

Desviación estándar de la toma de datos

Desviación estándar instantánea

Este recuadro permite observar cambios instantáneos de los valores base los cuales pueden ser corregidos manual o automáticamente en calibración, así mismo detecta pérdidas por fugas en retención de aire aún así no haya empezado el procedimiento. La calibración se realiza por un análisis matemático de las señales de los sensores a presión atmosférica, estableciendo una referencia inicial sobre las que variarán las presiones ejercidas en el dispositivo durante la respiración.

Se alcanzó una precisión máxima como función de la comparación con el pistón de calibración variando entre el 0 y 0.3 %, como máximo de error en los datos experimentales.

Compatibilidad Técnica

El sistema es compatible con la visualización simultánea en dos monitores: "monitor paciente" y "monitor operador".

Así también se facilita con un mensaje de status en pantalla la comunicación vía Monitor y también por audio.

Aplicación clínica de la técnica

La espirometría utilizada sirve para medir el flujo respiratorio el cual es obtenido por los captadores de presión colocadas sobre el circuito del aire de doble dirección, esto permite visualizar el flujo de aire en los 2 sentidos inspiración y espiración. Una jeringa calibrada de 2 o 3 litros es utilizada, traducida a la medida electrónica en litros de aire. El espirometro es un neumotacógrafo a fin de limitar la influencia de la temperatura sobre la medida de presión y de evitar la creación de condensación. El paciente respira a través de un embudo bucal con un filtro antibacteriano con una pinza en la nariz a fin de evitar la respiración nasal. El paciente puede visualizar su curva de respiración.

Las señales roja y verde permiten comunicar directamente las consignas de respiración. El paciente debe realizar las apneas durante las cuales serán efectuadas las adquisiciones de imágenes TAC y las fases del tratamiento siempre con el mismo nivel de aire.

Los pacientes deben tener una capacidad de apnea superior a 20 segundos. El nivel en inspiración profunda depende de las capacidades de cada persona, y varía entre 0.9 a 3 litros.

La TAC torácica será realizada durante la respiración normal y respiración profunda controlada.

El contorno es realizado con el sistema de planificación MEVIS. Delimitando los volúmenes de irradiación de acuerdo al ICRU 50. Los planes de tratamiento son realizados en 3DCRT en respiración normal y tres secuencias en respiración bloqueada realizados en diferentes momentos pero con las mismas características de espirometría con el objetivo de demostrar que el isocentro del tumor no sufre cambios significativos que puedan desacreditar el método.

Las dosis por fracción asignadas para el tratamiento virtual son de 200 cGy. con dosis total 70Gy al isocentro planificados en el sistema de planificación MEVIS con energía de 18 MV. Es importante señalar que el objetivo propuesto en esta fase del estudio es demostrar que esta técnica de espirometría funciona y sobre todo que los volúmenes de tratamiento siempre se encuentren en la posición exacta en cada una de las sesiones de tratamiento.

RESULTADOS

El trabajo de diseño y construcción del espirómetro *pitot* computarizado se prolongó por cerca de un año, posteriormente se realizaron las pruebas en el equipo de tomografía y el planificador CAT PLAN en nuestra institución. Se demostró que la técnica era fácilmente aprendida por los pacientes, los primeros ensayos de uso demuestran una simpleza y entendimiento del método tanto por una paciente octogenaria que no tuvo contacto previo con un monitor de Computadora. Así como por un paciente de 65 años que demostró destreza e intuición en el procedimiento.

Tabla 1. Conservación del isocentro en las series de respiración bloqueada (bloq).

Ejes	Respiración libre	Respiración bloq 1	Respiración bloq 2	Respiración bloq 3
X	9.97	10.26	10.26	10.48
Y	2.18	3.86	3.59	3.96
Z	6.99	8.95	8.95	8.95

Se demostró que el isocentro del tumor en las diferentes series no sufrió cambios mayores a los tres milímetros, desviación aceptada y atribuida a la incertidumbre por contorno (como se puede observar en el cuadro inferior en las tres series de respiración bloqueada) (tabla 1).

Se demostró que el GTV (volumen tumoral) es mucho mayor en la respiración libre que en la respiración bloqueada hasta en 32%. Sufriendo los cambios mas drásticos el PTV que fue mayor en 62%. (tabla 02) Un dato importante es que cuando el paciente se somete a bloqueo respiratorio en inspiración, el volumen pulmonar se incrementa hasta en un 30%, disminuyendo de esta manera el volumen de pulmón sano irradiado.

Tabla 2. Disminución de los volúmenes (GTV y PVT) mediante respiración bloqueada

	Respiración libre	Respiración bloqueada	Ahorro de volúmenes	% del volumen
GTV Tumor	22.2	15.1	-7.1	32
(PTV)	184.6	69.8	-114.8	62

CONCLUSIONES

Los movimientos inducidos por la respiración causan dificultades en la entrega de una dosis adecuada de radiación. Estos desplazamientos son incompatibles con una terapia conformacional de alta precisión con una dosis mayor al GTV. El método tradicional de expandir el margen del GTV a CTV por 2 cm no es ideal ya que se tiende a incluir más volumen de pulmón sano que el necesario, y puede dirigir a una pérdida marginal. El desarrollo de volúmenes blancos al combinar información de bloqueo respiratorio en estados inhalados muestra alguna promesa en minimizar el exceso de pulmón irradiado manteniendo una cobertura adecuada del tumor pero se requiere que esta sea una técnica reproducible y factible en un contexto clínico en nuestra realidad.^{9,10,11}

Errores por movilización anatómica causan distorsión del volumen blanco, con un posicionamiento e información volumétrica incorrecta esto es debido a la inclusión de cambios temporales en la anatomía durante la adquisición de la imagen, planeamiento, y la entrega de radiación que se beneficiarían con una técnica adaptada a la respiración.^{12,13,14,15}

Hay una fuerte evidencia clínica que dosis más altas de radiación llevan a mejorar el control local del tumor, mejorando la sobrevida en cáncer de pulmón. La radioterapia conformada brinda la posibilidad de aumentar las dosis de radiación. El propósito es implementar una técnica de radioterapia adaptada a la respiración controlada por el paciente a fin de minimizar el movimiento del blanco inducido por

la respiración durante la simulación y tratamiento lo cual permitirá escalar dosis mayores de radiación, minimizando el daño a órganos circundantes. La importancia radica en que no existe ningún tipo de técnica de tratamiento con radioterapia en nuestro país, que considere los cambios producidos por la respiración. Los resultados obtenidos en nuestra evaluación, demuestran claramente las ventajas que nos proporciona esta técnica, la repetitividad de las condiciones para el tratamiento es la más importante conservando el mismo isocentro en todas las sesiones de tratamiento. Se demuestra que los volúmenes tanto del GTV como PTV disminuyen enormemente. El GTV es mucho mayor en respiración libre que en respiración bloqueada hasta en 32%. Sufriendo los cambios más drásticos el PTV que es mayor en 62%. Un dato importante es que cuando el paciente se somete a bloqueo respiratorio en inspiración, el volumen pulmonar es mayor hasta en un 30%, disminuyendo de esta manera el volumen de pulmón sano irradiado.

La viabilidad de un diseño de espirómetros de este tipo amplía las posibilidades para el mejoramiento técnico de mayor envergadura, como la miniaturización del equipo, la comunicación inalámbrica de datos y la aplicación en otros sistemas médicos de imágenes como angiofluoroscopia y aplicación para equipos de antigua generación sin sistemas incorporados.

REFERENCIAS

1. Gaona E, Manuel V Tovar M., Manual para uso de aceleradores lineales de electrones en radioterapia (en la modalidad de rayos X), Instituto de Cancerología, Edilibros, S.A. - México- 1 984.
2. William R. Hendee, Radiation therapy physics, Year Book Medical Publishers, Chicago-London.
3. Paul Keall. 4-Dimensional computed tomography Imaging and treatment planning Seminars in Radiation Oncology 2004;14:81-90.
4. Nichols JC, Nichols EA, Rony PR. Micropocesorador Z-80, Programación e Interfaces - México - 1 984
5. Fox. Análisis y diseño con Amplificadores Operacionales, traducción al castellano por Ing. Juan R. Bryson, Universidad Nacional de Ingeniería, Lima-Perú.
6. Seyer MD. Conexiones en el IBM PC/XT/AT, Teoría y práctica de periféricos, comunicaciones y configuraciones, -Colombia- 1987.
7. Lancaster D, Manual de circuitos integrados TTL, Ediciones Técnicas REDE S.A., -España- 1985.
8. Bets D. Dispositivos y sistemas electrónicos, Tomo 2, Lima - Perú- 1989.
9. Purdy JA. Current ICRU definitions of volumes. Limitations and future directions Seminars in Radiation Oncology 2004;14: 27-40.
10. Murphy MJ. Tracking Moving Organs in real time. Seminars in Radiation Oncology 2004;14:52-64
11. Shirato M. Intrafractional tumor motion. Seminars in Radiation Oncology 2004;14:10-18.
12. Dawson L. Interventions to reduce organ motion effects in radiation delivery. Seminars in Radiation Oncology 2004;14:76-8
13. van Herk M. Errors and Margins in radiotherapy. Seminars in Radiation Oncology 2004;14:52-64
14. Deep GS. Inspiration Breath hold and Respiratory Gating Strategies for reducing organ motioning radiation treatment. Seminars in Radiation Oncology 2004;14:65-75
15. Goitein M. Organ and tumor motion: An overview. Seminars in Radiation Oncology 2004;14:2-9

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.

Financiación: El presente trabajo fue financiado parcialmente por un *Grant* del INEN.

Carcinoma neuroendocrino de células grandes primario del esófago

Large cell neuroendocrine carcinoma primary of oesophagus

Luis Schwarz¹, Luis Mas¹, Paola Montenegro¹, Patricia Webb² y Franco Doimi².

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos primarios del esófago son raros y difícilmente considerados dentro del diagnóstico diferencial de los tumores esofágicos. En este artículo describimos el caso de un paciente de 76 años portador de un tumor neuroendocrino de células grandes primario del esófago, el cual constituiría el segundo caso reportado a nivel mundial, así como una revisión de la literatura.

Palabras clave: Tumor neuroendocrino; Inmuno-histoquímica; Lesión proliferativa; Tumor primario de esófago.

ABSTRACT

Primary neuroendocrine tumors of the esophagus are rare and hardly included in differential diagnoses of esophageal tumors. In this article we describe the case of a 76-year-old man with a large cell neuroendocrine carcinoma primary of the oesophagus; this is the second case reported worldwide. A literature review is presented.

Key words: Neuroendocrine Tumor; Immunohistochemistry; Proliferative lesion; Primary tumor of oesophagus.

Afiliaciones:

1, Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
2, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Autor para correspondencia:

Luis J Schwarz Yataco
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
Av. Angamos Este 2520, Surquillo
Lima 34 – Perú
Teléfono: ++511 7106900 Ext. 2208.
Email: jesusschwarz@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos del esófago son extremadamente raros; en el análisis del SEER (2003) (*Surveillance, Epidemiology, and End Result Program*) de 10 878 casos de tumores carcinoides, el 64% se originan en el tracto gastrointestinal de los cuales, el 29% son del intestino delgado, 14% del recto, 5% del estómago y el 5% del apéndice.¹ En esa revisión, solo se reportaron 6 casos primarios del esófago, representando apenas el 0.06% de todos los tumores carcinoides del tracto gastrointestinal y el 0.02% de todos los tumores malignos primarios del esófago.^{1,2}

Los tumores neuroendocrinos pueden clasificarse como tumores carcinoides típicos, tumores carcinoides atípicos, carcinomas de células pequeñas y carcinoma neuroendocrino de células grandes. En este artículo describimos el caso de un paciente con carcinoma neuroendocrino de células grandes primario de esófago y realizamos una revisión de la literatura acerca de los tumores neuroendocrinos de esófago: Presentación, diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente varón de 76 años de edad, natural de Huancavelica y procedente de Huancayo – Chilca, agricultor, sin antecedentes médicos de importancia, acudió a consulta presentando un tiempo de enfermedad de 3 meses caracterizado por dolor retroesternal, disfonía, pérdida de aproximadamente 8 Kg de peso, dificultad respiratoria y disfagia progresiva llegando a tolerar solo líquidos; por este motivo se le realiza una TAC de tórax que reportó un proceso neoforativo a nivel del esófago medio – distal, asociado a un conglomerado ganglionar con centro necrótico en las regiones del mediastino superior y medio. Este paciente es admitido en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) el 30 de diciembre de 2009 y es evaluado inicialmente por el Departamento de Tórax. Al examen físico, el paciente presenta apariencia sumamente delgada con un estado funcional ECOG 2, se palpa en la zona supraclavicular izquierda una adenomegalia de 3cm de diámetro que se introduce al mediastino superior y desplaza la glándula tiroides con presencia de circulación colateral en tórax anterior, además se observa ingurgitación yugular mode-

y leve plétora facial; adicionalmente se palpa otra masa cervical de 4cm de diámetro mal definida en el grupo IV-A, la cual es dura y está fija a planos profundos. A la nasofibroscofia se observó una paresia bilateral de las cuerdas vocales con una luz de 3mm.

En una TAC de tejidos blandos del cuello realizada el 15 de enero de 2010, se observa una extensa lesión neoplasia que se localiza a nivel del esófago de manera circunferencial con extensión caudal hasta el tercio inferior del mediastino y con extensión cefálica hasta los dos tercios inferiores de la región cervical, la cual está en íntimo contacto con la glándula tiroides, sin adecuada interfase con la misma, no descartándose infiltración por la enfermedad. Dicha lesión no condiciona síndrome de la vena cava superior, pero la desplaza y la comprime. A nivel de la tráquea, dicha lesión condiciona infiltración y disminución de la luz a nivel de la horquilla esternal con un diámetro de 7 cm a nivel transversal. A nivel cervical se evidencian ganglios de aspecto secundario en los grupos II y IV izquierdo.

Una TAC de tórax realizada el 21 de enero de 2010, mostró un extenso proceso neoplasia captador de la sustancia de contraste, con bordes lobulados, a nivel del esófago y extendiéndose caudalmente hasta 2 cm por encima de la unión esófago-

gástrica, en relación al primario; dicha lesión no condiciona síndrome de vena cava superior, desplaza la tráquea y el esófago disminuyendo su luz; adicionalmente se observan ganglios mediastinales a nivel subcarinal de 2 cm de diámetro mayor, de aspecto secundario. Se evidencia la presencia de tubo de traqueostomía en adecuada posición. A nivel de los campos pulmonares, se aprecia un derrame pleural basal bilateral, que está asociado a alteraciones intersticiales a manera de "árbol en brote" bilateral con predominio derecho, sugestivo de proceso específico. La TAC de abdomen y pelvis realizada en la misma fecha mostró características normales.

El 16 de enero de 2010, el paciente cursó con estridor moderado, uso de los músculos respiratorios accesorios, pero con una saturación de O₂ del 97%. Se programó una traqueostomía y exploración cervical con biopsia, la que mostró características compatibles con un linfoma de alto grado (probablemente anaplásico). El 25 de enero de 2010, se realizó una endoscopia digestiva alta donde que describió una lesión proliferativa en el esófago a 20 cm de la arcada dental, de aspecto mamelonado y que estenosa la luz esofágica en un 70%. Se avanza hasta los 23 cm donde la tumoración no permite el paso del instrumento y se toma una biopsia que mostró una extensa necrosis, por lo cual se realiza otra biopsia, esta vez en el ganglio cervical.

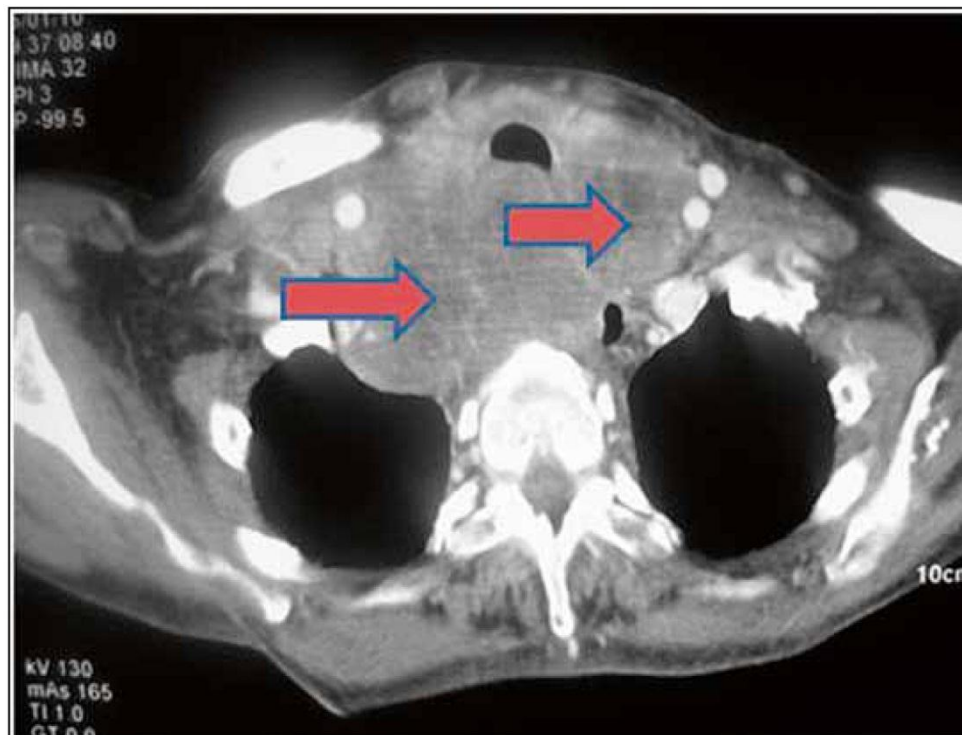


Figura 1. Extensa lesión neoplasia localizada a nivel del esófago de manera circunferencial con extensión hasta el tercio inferior del mediastino y extensión cefálica hasta los dos tercios inferiores de la región cervical, la cual se encuentra en íntimo contacto con la glándula tiroides.

El estudio histopatológico y de inmunohistoquímica de la biopsia del ganglio linfático mostró un carcinoma neuroendocrino de células grandes con las siguientes características inmunofenotípicas:

panqueratina positivo; sinaptofisina positivo, Ki-67 elevado ($\approx 95\%$), CD20 negativo, CD3 negativo, TdT negativo, melan-A negativo, S-100 negativo, CD30 negativo, CD38 negativo y TTF-1 positivo.

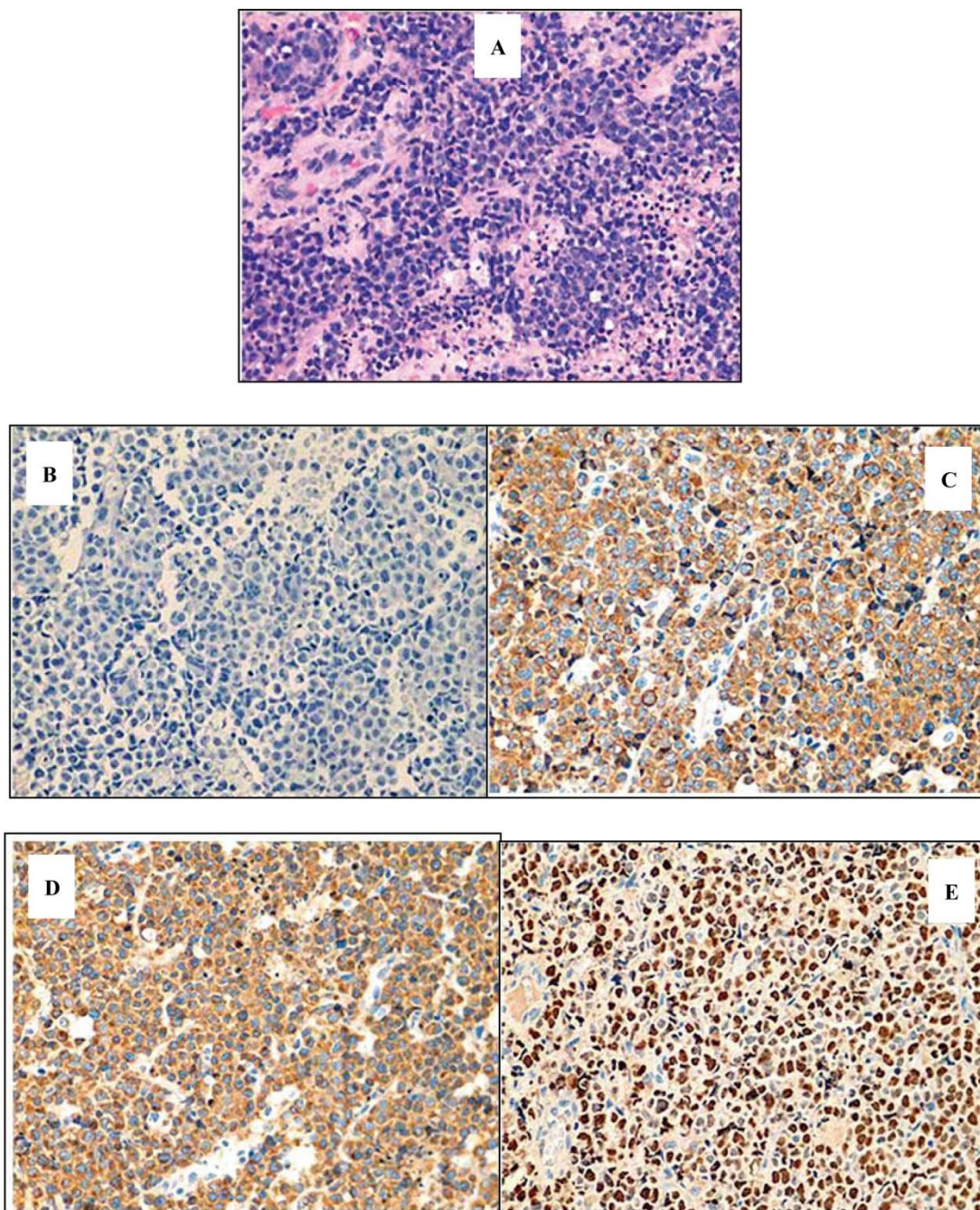


Figura 2. Estudio de inmunohistoquímica: A) Tinción con hematoxilina y eosina; B) Melan-A; C) Panqueratina; D) Sinaptofisina y E) Ki-67.

DISCUSIÓN

Al revisar la literatura se ha encontrado un poco más de 20 casos reportados, de los cuales uno corresponde a la descripción de un tumor esofágico de colisión que incluye carcinoma papilar y carcinoma neuroendocrino de células grandes provenientes de un esófago de Barrett.³

La edad de presentación es de aproximadamente 60 años (45 a 82 años) y es más frecuente en varones con un ratio de 6:1.⁴ Los síntomas en la presentación del carcinoma neuroendocrino primario de esófago son muy similares a los presentados en los carcinomas primarios de esófago: 64% disfagia, 43% pérdida de peso, 14% dolor, 14% esofagitis de reflujo, 7% fatiga y 7% melena; solo se ha descrito un paciente con un síndrome carcinoide, el cual tuvo una secreción urinaria de 24 horas de 45 mg de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).^{4,5} El lugar de presentación más común es en el tercio inferior del esófago o en la unión esófago-gástrica, donde existe una mayor proporción de células APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation cells*), los tumores neuroendocrinos aparecen en el esófago en dos escenarios: a) como hallazgo incidental asociado a esófago de Barrett y adenocarcinoma; y b) como un tumor polipoide o nodular único.⁶

Dentro de los tipos histológicos de tumores neuroendocrinos, el carcinoma neuroendocrino de células grandes ha sido descrito en tumores pulmonares, tímicos y de vejiga, solo hay un caso descrito en esófago, siendo componente de un tumor de colisión.³ Los criterios diagnósticos del carcinoma neuroendocrino de células grandes son controversiales, no solo está basado en la descripción microscópica, sino además en la expresión de marcadores neuroendocrinos positivos por inmunohistoquímica o el hallazgo de gránulos neurosecretores por microscopía electrónica sumado al "patrón neuroendocrino".⁶

Las características histológicas de estos tumores son: a) patrón histológico común a otros tumores neuroendocrinos (organoide, trabecular, etc.); b) presencia de necrosis; c) células poligonales con un ratio núcleo/citoplasma bajo y abundante citoplasma eosinofílico; d) actividad mitótica alta (> 10 mitosis por 10 campos de alto poder, lo cual puede relacionarse con una alta expresión de Ki 67; e) Nucleolo prominente con cromatina granular densa; f) Tinción de inmunohistoquímica típica de tumores neuroendocrinos; g) gránulos neurosecretores citoplasmáticos densos detectados por microscopía electrónica.³

La sinaptofisina y cromogranina son los marcadores de inmunohistoquímica con expresión más frecuente, no obstante, se ha reportado en tumores neuroendocrinos primarios de esófago, la expresión de enolasa neuroespecífica, citoqueratina AE1/AE3, serotonina, glucagón y polipeptido pancreático.⁷

Debemos resaltar que en nuestro caso se observó la expresión de TTF-1, el que es expresado en carcinomas neuroendocrinos de células grandes primario del pulmón con una frecuencia del 85-90% de los casos; así mismo, se ha observado que los carcinomas neuroendocrinos que son extrapulmonares también tienen una tendencia a ser TTF-1 positivos, por lo que la expresión de este marcador, por sí solo, es insuficiente para determinar el origen pulmonar o no de esta clase de tumores.^{8,9}

En la serie de casos de Lindberg *et al.* (1997), se describe que los pacientes presentan las siguientes características al momento del diagnóstico: estadio clínico I (6 pacientes); estadio clínico II (4 pacientes); estadio clínico III (un paciente) y estadio clínico IV (3 pacientes).⁴

El pronóstico de estos tumores no está bien definido y normalmente son reconocidos como tumores de mal pronóstico (10), sin embargo en la revisión de Hoang *et al.* (2007), 3 estaban vivos hasta el momento de dicho reporte y uno de ellos ha tenido un seguimiento de 23 años (10); seis pacientes en la literatura inglesa han tenido un seguimiento entre 1 a 8 años, y si se suman estos resultados tenemos 11 pacientes con una supervivencia libre de enfermedad entre 1 a 23 años (supervivencia media de 3 años, mediana de supervivencia de 5.5 años).^{11,12,13,14,15,16,17} No hay muchos datos sobre la histología de los tumores neuroendocrinos de células grandes de presentación extrapulmonar. En cuanto al tratamiento, se describe la resección tumoral transhiatal, inclusive con metástasis ganglionar y el uso de la terapia sistémica con sales de platino, somatostatina e inclusive talidomida.^{14,18}

En conclusión, los tumores neuroendocrinos primarios de esófago son poco frecuentes, con un poco más de veinte casos reportados a nivel mundial, de los cuales, solo se ha descrito un caso previo de carcinoma neuroendocrino de células grandes en el esófago en un tumor de colisión. La edad de presentación en promedio es de 60 años, con mayor frecuencia en hombres y un pronóstico variable; su presentación está relacionado con los síntomas ocasionados por el tumor y con poca frecuencia están asociados al síndrome carcinoide; la opción terapéutica a título curativo es la quirúrgica en casos de estadios clínicos tempranos (EC I y II), mientras que en la enfermedad localmente avanzada y metastática, el tratamiento es a título paliativo.

REFERENCIAS

1. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. 5 decade analysis of 13, 715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97: 934-59.
2. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813-29.
3. Wilson CI, Summerall J, Willis I, et al. Esophageal collision tumor (large cell neuroendocrine carcinoma and papillary carcinoma) arising in a Barrett esophagus. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 411 - 15.
4. Lindberg G, Kyle H, Molberg MD, et al. Atypical carcinoid of the esophagus. *Cancer* 1997; 79:1476-81.

5. Broicher K, Hienz HA. Karzinoid-syndrom bei im oesophagus lokalesiertem primatumor. *Z Gastroenterol* 1974; 5: 377-84.
6. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid, atypical carcinoid, small cell carcinoma, and large cell neuroendocrine carcinoma): current concepts. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21: 395-407.
7. Hoang MP, Hobbs CM, Sobin LH, et al. Carcinoid tumor of the esophagus. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 517-22.
8. Kevin O. Leslie, Mark R. Wick. *Practical pulmonary pathology: A diagnostic approach*. Churchill-Livingston-2005.
9. Kaufmann O, Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *histopathology*. 2000;36:415-20.
10. Capella C, Solcia Sobin LH, et al. Endocrine tumours of the oesophagus. En: Hamilton SR, Aaltonen LA Ed. *Endocrine tumors of the esophagus. WorldHealth Organization Classification of tumors: Pathology and Genetics of the Digestive System*. Lyon, France. IARC Press 2000: 26-7.
11. Brown RS et al. Carcinoid tumor of the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 38-39.
12. Einspanier GR, Caleel RT, Milford AF 3rd. Carcinoid tumors of the esophagus: report of a case. *J Am Osteopath Assn* 1987; 7: 500-3.
13. Gupta NM, Goenka MK, Atri A, et al. Carcinoid tumor of the esophagus: a rare oesophageal cancer. *Eur J Surg* 1996; 162: 841-4.
14. Partensky C, Chayvialle JA, Berger F, et al. Five-year survival after transhiatal resection of esophageal carcinoid tumor with lymph node metastasis. *Cancer* 1993; 72: 2320-2.
15. Siegal A, Swartz A, Aronheim M. Malignant carcinoid of the oesophagus. *Histopathology* 1986; 10: 761-5.
16. Siegal A, Swartz A, Aronheim M. Malignant carcinoid tumor of the oesophagus. *Thorax* 1991; 46: 76.
17. Tanida S, Miyamoto T, Katagiri K, et al. Carcinoid of the esophagus located in the lamina propria. *J Gastroenterol* 1998;33: 541-5.
18. Chen KC, Chang YL, Pan CT, et al. Esophageal atypical carcinoid tumor with tracheal invasion. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2007; 134: 524-25.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con la presentación de este caso clínico.

Sincronismo de un cáncer de mama temprano con un linfoma T del adulto.

Synchronism of an early breast cancer with an adult T-cell lymphoma

Carlos Munive¹, Henry Gómez¹, Greenlandia Ferreyros², Miluska Mayuri² y Franco Doimi².

RESUMEN

La presentación secuencial de varias neoplasias primarias en un mismo individuo se ha descrito previamente; sin embargo, la presencia sincrónica de dos neoplasias de diferente estirpe histológica es poco frecuente. Presentamos un caso de sincronismo de un cáncer de mama metastásico y un linfoma T del adulto.

ABSTRACT

Concurrent presentation of several neoplasias in the same subject has been previously described; however, synchronous presentation of two neoplasias with distinct histological lineage is infrequent. We present a case with metastatic breast cancer and an adult T-cell lymphoma.

Palabras clave: Cáncer de mama; Linfoma T del adulto; Tumores sincrónicos; inmunohistoquímica, Citometría de flujo.

Key words: Breast cancer; Adult T-cell lymphoma; Synchronous tumors, Immunohistochemistry; Flow cytometry.

Afiliaciones:

1, Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

2, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Autor para correspondencia:

Carlos Munive Huari.

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Av. Angamos Este 2520, Surquillo

Lima 34 – Perú

Teléfono: ++511

Email: carlosmunive@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores sincrónicos (diagnosticados con menos de seis meses de diferencia) y sin la influencia de factores predisponentes como exposición previa a radiación o quimioterapia son muy raros. La explicación de la coexistencia de dos neoplasias simultáneas podría ser una edad avanzada, exposición a un carcinógeno común, trastorno inmunológico, predisposición genética al cáncer o terapéutica relacionada.¹ En este reporte presentamos el caso de una mujer con cáncer de mama metastásico que presentó en forma sincrónica un linfoma de células T del adulto.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Una mujer de 44 años, procedente de la zona sur del Perú (Cusco), sin antecedentes clínicos de importancia, presentó una tumoración en la mama izquierda de crecimiento progresivo que no le condicionó molestias y de más de 1 año de evolución, en cuya biopsia se observó un carcinoma ductal infiltrante.

En el examen físico de admisión, la paciente lucía adelgazada, con una tumoración en mama izquierda de 3 x 3 cm y con la presencia de un ganglio de aspecto metastásico en la axila ipsilateral; los exámenes de extensión no revelaron enfermedad a distancia. La revisión de la histología mostró un carcinoma ductal infiltrante, sub tipo NOS, de grado histológico intermedio y con embolia tumoral. Se apreciaron los bordes quirúrgicos en contacto con la neoplasia (**figura 1a**). La inmunohistoquímica determinó que el tumor presentó receptor de estrógeno y de progesterona positivos (90% para ambos) y HER-2 negativo. La paciente fue sometida a una tumorectomía con disección radical de axila. La evaluación patológica determinó que aunque no existía compromiso ganglionar, los bordes quirúrgicos estaban comprometidos, por lo que la paciente fue sometida a una mastectomía total donde se identificó un remanente tumoral de 1 cm.

La paciente tuvo una recuperación post operatoria satisfactoria y se le planteó la posibilidad de quimioterapia adyuvante. En los controles hematológicos previos, se observó un adecuado recuento

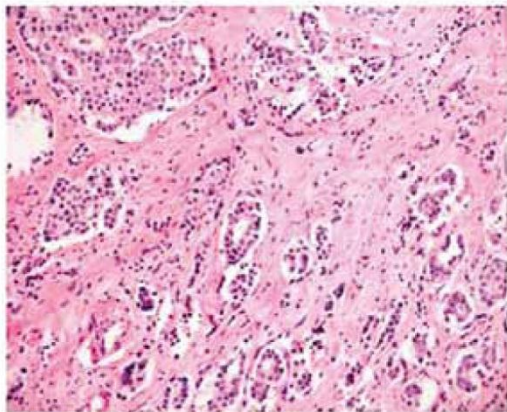


Figura 1a. Carcinoma ductal infiltrante, subtipo NOS con patrón de infiltración lobulillar, grado histológico combinado intermedio 2.

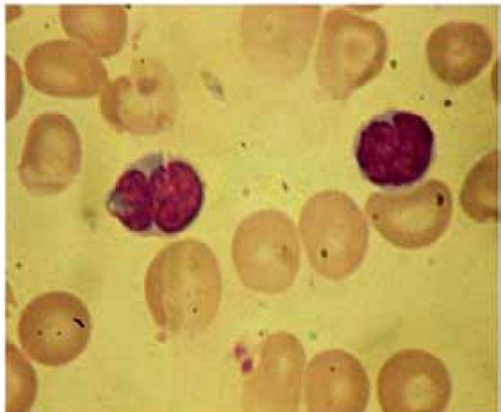


Figura 1b. Aspirado de médula ósea: Se observan linfocitos pequeños a medianos con núcleo hendido o lobulado, cromatina madura a intermedia, citoplasma basófilo agranular.

leucocitario con linfocitosis y neutropenia relativa por lo que se realizó un estudio de médula ósea, observándose un 34% de células neoplásicas de tamaño mediano, con cromatina intermedia a madura y citoplasma basófilo agranular (**figura 1b**). El estudio serológico para HTLV I-II resultó positivo. La química hemática no mostró alteraciones en los niveles de calcio sérico, el valor del DHL estuvo dentro de los rangos normales, por este motivo se catalogó a la enfermedad en fase crónica. La

revaluación con estudios tomográficos no identificó lesiones secundarias. La ecocardiografía reveló una fracción de eyección del 70%.

De acuerdo a las recomendaciones de las guías de manejo de NCCN para la leucemia/linfoma T del adulto de tipo crónico, este linfoma no reúne criterios para recibir quimioterapia. La paciente fue sometida a quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama, que recibió con regular tolerancia.

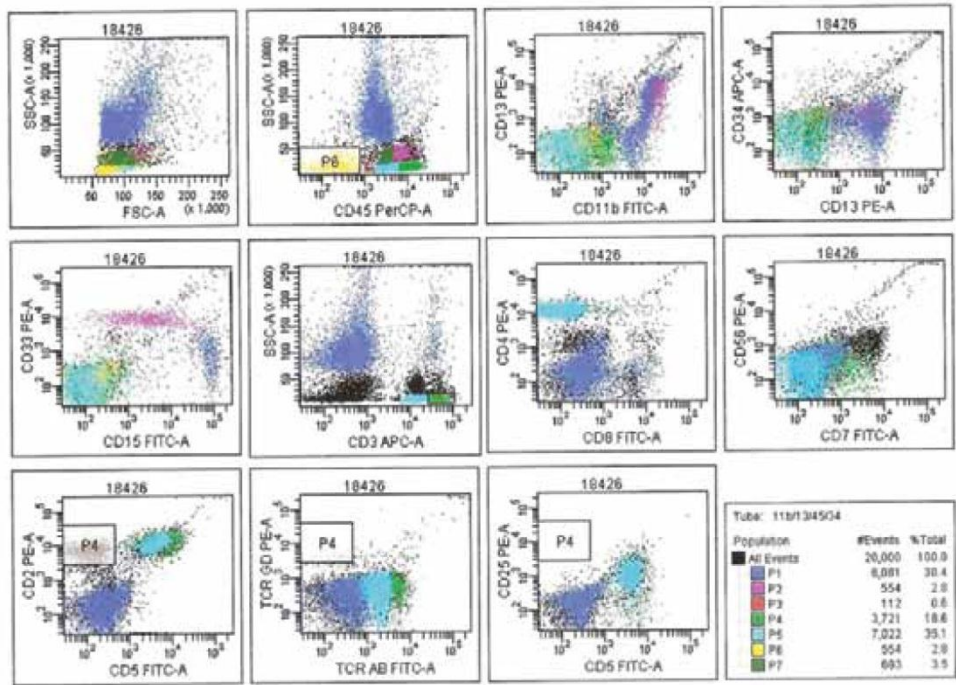


Figura 2. La citometría de flujo presenta una población clonal anormal (38.9%) de estirpe T que expresa SCD3, CD2, CD5, CD4, CD25, CD45, TCR AB.

DISCUSIÓN

Pocos casos similares de presentación sincrónica de cáncer de mama y linfoma T del adulto han sido publicados.^{2,3} Dentro de las neoplasias primarias múltiples, la asociación de carcinoma y linfoma en un mismo paciente es frecuente y, los dos tumores pueden aparecer en un mismo órgano o bien en localizaciones distintas.⁴ En estos casos, los linfomas suelen ser de bajo grado, tal como linfoma folicular, leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas o linfoma MALT, mientras que las neoplasias epiteliales malignas implicadas con mayor frecuencia son los carcinomas epidermoides, los adenocarcinomas y los melanomas.^{5,6}

En la literatura revisada encontramos que **Moertel y Hagedorn**, reportaron 68 casos de linfomas que se presentaron simultáneamente con otros cánceres. Estos autores describieron además otros 62 casos en la literatura, de los cuales, solo siete eran casos de coexistencia de linfomas y cáncer de mama.⁷ Entre otros autores que abordaron el tema, tenemos a **Niitsu et al.**, quienes en 674 pacientes diagnosticados de neoplasias hematológicas describieron la presencia de neoplasias múltiples, reportando la frecuencia de dos o más cánceres en el mismo paciente fue del 8.3% (56 casos) y es más alta en pacientes mayores (21.5%) que en jóvenes (2.6%).⁸ Las condiciones más habitualmente asociadas a neoplasia múltiple fueron mieloma, síndromes mielodisplásicos, LNH y Leucemia Mieloide Crónica. Los tumores sólidos más comúnmente hallados fueron diagnosticados en estómago, colon, mama y esófago.

Existen varios reportes de sincronismo entre el cáncer de mama y linfomas. **Ambrosiani et al.**, en 1999 presentaron un caso de carcinoma de mama metastático en nódulos linfáticos comprometidos por un linfoma centroblástico centrocítico; **Añón et al.**, presentaron el caso clínico de una mujer de 75 años, cuyo ganglio, sospechoso de contener metástasis del tumor de mama, resultó infiltrado por un linfoma linfocítico de células pequeñas. **Broco et al.**, reportaron el caso de un carcinoma ductal invasor y un linfoma en la misma mama; pero en la literatura sin embargo asociación entre cáncer de mama y ATL linfoma con infiltración de médula ósea no se ha descrito en la literatura recientemente.^{1,9,10} Una búsqueda en MEDLINE (acceso en mayo del 2011), no mostró publicaciones de coexistencia de un carcinoma de mama y un linfoma T del adulto.

La revisión de casos reportados en la literatura muestra que en los casos de coexistencia de linfomas y tumores epiteliales, que los linfomas suelen ser de bajo grado (linfoma folicular o leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas) que generalmente ha sido diagnosticado años antes de que aparezca la neoplasia epitelial. Con menos frecuencia se han descrito linfomas de alto grado

En casos de cáncer de mama asociado a linfoma se han implicado como predisponentes la mutación llq22-q23 en el gen ATM y la infección por virus Epstein-Barr¹³. También se ha propuesto que algunos tipos de carcinoma podrían favorecer la degeneración linfomatosa del tejido linfoide asociado a mucosas, de manera análoga al efecto de *Helicobacter pylori* sobre el desarrollo del linfoma-MALT gástrico¹⁴. El tratamiento de los pacientes con múltiples neoplasias primarias plantea un verdadero desafío, dado que el comportamiento biológico de estos tumores es difícil de predecir. En general, cuando una de las neoplasias es un linfoma de bajo grado que no precisa de un abordaje agresivo, el tratamiento puede orientarse hacia la segunda neoplasia. Si ambas neoplasias son de alto grado es necesario un análisis del comportamiento biológico de cada neoplasia y puede plantearse un esquema terapéutico que cubra ambos cánceres después de valorar cuidadosamente la toxicidad resultante.

En la presentación de este caso resulta interesante no solo su rareza, sino además la importancia del diagnóstico correcto de las dos enfermedades por sus implicaciones terapéuticas. También debemos subrayar que en casos con ganglio centinela negativo, si se detectan adenopatías, estas deben ser estudiadas para descartar un proceso linfoproliferativo maligno considerando que el estudio de médula ósea ha identificado una neoplasia hematológica.

La descripción de nuestro caso correspondió a un ATL linfoma del adulto con infiltración de médula ósea, y de acuerdo a las guías de tratamiento actual no está indicado el inicio de quimioterapia, tal como se describe en el algoritmo de manejo según la NCCN, la paciente ha iniciado tratamiento de acuerdo al protocolo institucional para cáncer de mama hormonossensible, el cual recibe con regular tolerancia.

La identificación de una segunda neoplasia puede obligar a modificar la estrategia terapéutica, además de representar un impacto negativo sobre la supervivencia. En estos casos, los estudios inmunohistoquímicos y de citometría de flujo son de una inestimable ayuda para corroborar los hallazgos citomorfológicos.

REFERENCIAS

1. Ambrosiani L, Bellone S, Declich P, et al. Breast carcinoma metastatic to lymphoma: a report of a case with review of the literature. *Histopathology* 1999; 34:87-9.
2. Caraway NP, Wojcik EM, Saboorian HM, et al. Concomitant lymphoma and metastatic carcinoma in a lymph node: diagnosis by fine-needle aspiration biopsy in two cases. *Diagn Cytopathol*. 1997; 17:287-91.
3. Pandey U, Naraynan M, Karnik U, et al. Carcinoma metastasis to unexpected synchronous lymphoproliferative disorder: report of three cases and review of the literature. *J Clin Pathol*. 2003; 56:970-71.
4. Hamaloglu E, Topaloglu S, Ozdemir A, et al. Synchronous and metachronous occurrence of gastric adenocarcinoma and gastric lymphoma: A review of the literature. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3564-74.

5. Lee TK, Myers RT, Scharyj M, et al. Multiple primary malignant tumors (MPMT): study of 68 autopsy cases (1963-1980). *J Am Geriatr Soc* 1982; 30: 744-53.
6. Acosta-Ortega J, Montalbán-Romero S, García-Solano J, et al. Simultaneous medullary carcinoma of the thyroid gland and Hodgkin's lymphoma in bilateral lymph nodes of the neck: a potential pitfall in fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2004; 31: 255-8.
7. Moertel CG, Hagedorn AB. Leukaemia or Lymphoma and co-existent primary malignant lesions. A review of the literature and a study of 120 cases. *Blood*. 1957; 12:788-803. Beltrán M.
8. Niitsu N, Umeda M. Doublecancer in elderly patients with hematologic malignancies. *Nippon Ronenigakkai Zasshi* 1996; 33: 269-72.
9. Añón J, Guerrero R, García N, et al. Carcinoma de mama metastásico en ganglios axilares con linfoma no Hodgkin. *Rev Esp Pathol* 2004;37:415-418.
10. Broco S, Bonito N, Jacinto P, et al. Primary non-Hodgkin lymphoma and invasive ductal carcinoma in the same breast: a rare case report. *Clin Transl Oncol*. 2009;11:186-8.
11. Caraway NP, Wojcik EM, Saboorian HM, et al. Concomitant lymphoma and metastatic carcinoma in a lymph node: diagnosis by fine-needle aspiration biopsy in two cases. *Diagn Cytopathol* 1997; 17: 287-91.
12. Kampalath B, Abed N, Chitambar CR, Vantuinen P. et al. Mantle cell lymphoma in lymph nodes with metastatic small cell carcinoma of lung: a diagnostic and treatment dilemma. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 409-14.
13. Tani M, Tsubakihara H, Noguchi K, et al. Adult T-cell leukemia associated with gastric carcinoma: report of a case. *Surgery Today* 2001; 31: 233-7.
14. Concannon P. ATM heterozygosity and cancer risk. *Nat Genet* 2002; 32: 89-90.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con la presentación de este caso clínico.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas: Tratamiento adyuvante

Non-small cell lung cancer: Adjuvant treatment

Luis Mas¹

RESUMEN

El cáncer de pulmón constituye una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial. En este artículo se discute el rol de la quimioterapia adyuvante en el tratamiento de esta neoplasia.

Palabras clave: *Cáncer de pulmón de células no pequeñas; Quimioterapia adyuvante; Ensayos clínicos; Factores pronósticos, Factores predictivos.*

ABSTRACT

Lung cancer is one of the leading causes of death by cancer worldwide. This article discusses the role of adjuvant chemotherapy in the treatment of this malignancy.

Key words: *Non-small cell lung cancer; Adjuvant chemotherapy; Clinical trials; Prognostic factors; Predictive factors.*

Afiliación:

1, Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Autor para correspondencia:

Luis Mas López
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Av. Angamos Este 2520, Surquillo
Lima 34 – Perú
Email: lmasl@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial, con cifras que describen de más de 1.1 millón de muertes por año. En EEUU, esta neoplasia es la primera causa de muerte, reportándose 219 440 casos nuevos (116 090 en varones y 103 350 en mujeres) y 159 390 muertes (88 900 varones y 70 490 mujeres) en el año 2009.¹

En el Perú, de acuerdo al Registro del Cáncer de Lima Metropolitana (1994-1997), el cáncer de pulmón ocupa el tercer lugar de incidencia de cáncer en varones y el quinto lugar en mujeres, con una tasa de incidencia cruda en varones de 11.24 x 100 000 habitantes y en mujeres de 6.74 x 100 000 habitantes. Los datos del Registro del Cáncer Poblacional de Trujillo (1996 – 2002), muestran una tasa de incidencia de 3.3 casos x 100,000 en varones y 2.90 x 100,000 en mujeres. Según el Registro de Cáncer de Arequipa (2002-2003), la tasa de incidencia en ambos sexos es de 6.90 x 100,000 habitantes.

La cirugía es el tratamiento de elección para el cáncer de pulmón en estadios tempranos, la

supervivencia a los cinco años de los pacientes operados que no reciben tratamiento complementario, varía desde el 67 % al 23 % (para pacientes con estadio clínico IA y IIIA, respectivamente).¹ Las recurrencias se presentan principalmente en sitios extra torácicos, por lo que el objetivo del tratamiento adyuvante es erradicar la enfermedad micrometastásica. El tratamiento adyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas puede resumirse en el contexto de los estudios previos a la publicación de los resultados del grupo cooperativo IALT (*International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group*), que marcan el inicio de la era del tratamiento adyuvante en el cáncer de pulmón resecado quirúrgicamente.

Inicios del tratamiento adyuvante en NSCLC

En el año 1991, un consenso internacional recomendó que la quimioterapia postoperatoria para el NSCLC no había demostrado beneficios y debería ser considerada experimental. Se analizaron 50 estudios clínicos de los 30 años previos, reclutando un total de 10 000 pacientes. Sin embargo, estos estudios se realizaron en una reducida muestra de pacientes, de diseños inadecuados y con esquemas que contenían drogas

Tabla 01. Patrones de recurrencia en el cáncer de pulmón luego de cirugía.

Autores	Estadio clínico	Nº de pacientes	Patron de recurrencia (%)	
			Locoregional	Distancia
Feld et al.	T1 N0	162	9	17
	T2 N0	196	11	30
	T1 N1	32	9	22
Martini et al.	T1-2 N1(epidermoide)	93	16	31
	T1-1 N1(adenocarcinoma)	114	8	54
	T2-3 N2 (epidermoide)	46	13	52
	T2-3 N2 (epidermoide)	103	17	61
Pairolero et al.	T1 N0	170	6	15
	T2 N0	158	6	23
	T1 N1	18	28	39
Thomas et al.	T1 N0 (epidermoide)	226	5	7
	T1 N0 (no epidermoide)	346	9	17

con poca o nula actividad en cáncer de pulmón.¹⁰

En 1995 se publicó un meta-análisis realizado por el *Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group* (NSCLCCG) que evaluó el rol de la quimioterapia en NSCLC. Catorce estudios con un total de 4357 pacientes evaluaron el rol de la quimioterapia luego de la cirugía. Cinco estudios con 2145 pacientes evaluaron esquemas que contenían agentes alquilantes; estos pacientes presentaron una menor supervivencia, con un *hazard ratio* [HR] a los 5 años de 1.15; con un intervalo de confianza [IC] del 95%, 1.04–1.27; $P = 0.05$). Ocho estudios con un total de 1394 pacientes usaron regímenes basados en platino, demostrando un 5% de mejora en la supervivencia en los pacientes que recibieron quimioterapia (HR: 0.87; 95% CI, 0.74–1.02; $P = 0.08$), pero sin significancia estadística. Aunque estos estudios no brindaron suficiente evidencia para la práctica clínica diaria, permitieron el interés en el desarrollo de modalidades de tratamiento con quimioterapia adyuvante del NSCLC operado.¹¹

ESTUDIOS PREVIOS AL IALT

North American Intergroup Trial INT0115 (ECOG 3590)

Es el único estudio que incluyó tratamiento con radioterapia post operatoria en todos los pacientes. El diseño incluía cuatro ciclos de quimioterapia con cisplatino y etopósido en forma concurrente con la radioterapia torácica en pacientes con NSCLC operado con EC II y III.¹² Se enrolaron 488 pacientes con una mediana de seguimiento de 44 meses, no se obtuvo diferencia significativa en la mediana de la supervivencia entre el grupo que recibió radioterapia torácica (39 meses; IC 95%, 30–52 meses) con el grupo que recibió tratamiento con quimioterapia y radioterapia concurrente (38 meses; IC 95%, 31–42 meses; $P = 0.56$).

No se pudo demostrar disminución del riesgo de recurrencia entre el grupo de radioterapia sola y el grupo de quimioterapia y radioterapia concurrente (Riesgo Relativo [RR] de 0.98; IC 95%, 0.77–1.25);

Este estudio no ha sido incluido en el meta análisis del *Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation* (LACE).⁵

Big Lung Trial (BLT)

El Big Lung Trial (BLT) evalúa el rol de la quimioterapia basada en cisplatino en varias subpoblaciones de NSCLC. Pacientes con NSCLC EC I a III tratados con cirugía fueron randomizados para recibir a observación o quimioterapia con esquemas basados en platino: cisplatino/vindesina, cisplatino/ifosfamida / mitomicina, cisplatino / vinblastina / mitomicina o vinorelbina / cisplatino. La radioterapia post operatoria (PORT) fue utilizada de acuerdo al criterio del médico tratante. Con un seguimiento de 34.6 meses, el RR fue de 1.02 (IC 95%, 0.77–1.35; $P = 0.90$), este estudio no tuvo el poder estadístico para demostrar beneficio de la adición de quimioterapia.¹³

Adjuvant Lung Project Italy (ALPI)

En este estudio, pacientes portadores de NSCLC EC I, II o IIIA operados fueron randomizados para recibir o tres ciclos de quimioterapia (mitomicina, vindesina y cisplatino) u observación. La Radioterapia post operatoria (PORT) fue utilizada de acuerdo al criterio del médico tratante. Con un seguimiento de 64.5 meses no se demostró diferencia estadística significativa entre los grupos de pacientes asignados a quimioterapia con el grupo de observación; con un RR para la sobrevida global de 0.96 (IC 95%, 0.81–1.13; $P = 0.589$), y un RR para la sobrevida libre de progresión de 0.89 (IC 95%, 0.76–1.03; $P = 0.128$). El 43% de los pacientes recibieron tratamiento con PORT.¹⁴

ESTUDIO IALT

International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT)

Luego del meta análisis de 1995 del grupo NSCLCCG, el estudio IALT fue la primera prueba clínica que mostró evidencia del beneficio en supervivencia de los pacientes con NSCLC operados que recibían quimioterapia adyuvante. 1867 pacientes

operados adecuadamente en estadios clínicos I, II, o III fueron randomizados a observación o cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino (cisplatino con vindesina, vinorelbine o etopósido).

La elección del esquema de tratamiento y la indicación de PORT fue a discreción de cada centro participante. Un promedio de 50% de los pacientes recibieron la combinación de cisplatino/etopósido y PORT fue planificada en 31% de los pacientes, con un seguimiento medio de 56 meses se obtuvo una mejoría de la supervivencia en el grupo asignado a quimioterapia comparado al grupo de observación RR, 0.86; IC 95%, 0.76–0.98; $P < 0.03$. Este beneficio se traslada en una ventaja absoluta de 4% a los cinco años. Este trabajo no cambio los patrones de tratamiento de pacientes operados por cáncer pulmonar, pero permitió una investigación intensa del valor de la quimioterapia adyuvante en tumores de pulmón operados.²

Este estudio fue actualizado en el congreso de 2008 de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), con una mediana de seguimiento de 7 años, el RR para supervivencia global de los pacientes asignados a quimioterapia u observación fue de 0.91 (IC 95%, 0.81–1.02; $P = 0.10$), la sobrevida libre de progresión fue 0.88 (IC 95%, 0.78–0.98; $P = 0.02$). el beneficio de supervivencia global fue perdido durante el seguimiento en el tiempo.¹⁵

ESTUDIOS POST IALT

National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) JBR.10

En este estudio, 482 pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas EC IB o II completamente resecaados fueron randomizados a cuatro ciclos quimioterapia con el esquema cisplatino/vinorelbine u observación, no se permitió radioterapia postoperatoria. El RR para supervivencia global fue de 0.69 (IC 95%, 0.52–0.91; $P = 0.0009$, luego del ajuste de un análisis intermedio $P = 0.04$). El RR para supervivencia libre de recurrencia fue 0.60 (IC 95%, 0.45–0.79; $P < 0.001$), fue mejores en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia comparado al grupo de observación.⁴

El análisis de subgrupos mostró que los pacientes con estadio clínico IB tratados con quimioterapia post-operatoria no obtenían beneficio en supervivencia comparado al grupo que solo recibió observación ($P = 0.79$). un evaluación retrospectiva para evaluar el impacto de la edad en la supervivencia demostró que los pacientes mayores de 65 años de edad obtuvieron beneficio con quimioterapia (RR: 0.61; IC 95%, 0.38–0.98), un beneficio similar visto en toda la población de pacientes.¹⁶

Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA)

ANITA es un estudio internacional donde se incluyeron 840 pacientes con NSCLC en estadios clínicos IB–IIIA operados de 101 centros en 14 países a recibir quimioterapia cuatro ciclos de cisplatino - vinorelbine post operatoria comparado con solo observación. Luego de un periodo de seguimiento de 76 meses el riesgo relativo de muerte fue disminuido en una manera significativa en los pacientes que recibieron tratamiento comparado a los asignados a observación (RR = 0.80; IC 95%, 0.66–0.96; $P = 0.017$), esto se traduce en un 8.6% de beneficio absoluto a los 5 años, el cual persiste en un seguimiento de 7 años con un 8.4%. Los riesgos relativos de cada estadio clínico fueron: EC IB: RR, 1.10; IC 95%, 0.76–1.57. EC II: HR, 0.70; IC 95, 0.49–1.03. EC IIIA: RR, 0.69; IC 95%, 0.52–0.90. Esto confirmó el beneficio de la quimioterapia adyuvante.³

En este estudio, el 33% de los pacientes en el grupo de observación y el 22% de los pacientes en el grupo de tratamiento activo recibieron tratamiento con radioterapia post operatoria. Un análisis no planificado del subgrupo de pacientes que recibió radioterapia postoperatoria mostró que los pacientes con N2 se benefician con la adición de radioterapia a la quimioterapia, aunque el subgrupo de pacientes con N1 no se beneficiaron con la adición de radioterapia; adicionalmente los pacientes del grupo de observación con enfermedad ganglionar N1 y N2 se beneficiaron de la radioterapia postoperatoria.

Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9633 Trial

Este estudio enroló 344 pacientes con NSCLC estadio clínico IB a recibir quimioterapia con cuatro cursos de carboplatino/paclitaxel u observación. Los pacientes no recibieron radioterapia post-operatoria. El estudio fue cerrado tempranamente cuando un análisis intermedio mostro un beneficio absoluto del 12% de ventaja en la supervivencia del 71% contra el 59% en el grupo de tratamiento con quimioterapia comparado con el grupo en observación, el análisis los cuatro años mostro un RR, 0.62 (IC 95%, 0.41–0.95; $P = 0.028$).¹⁷ En la reunión del ASCO del 2006, los resultados del CALGB 9633 fueron actualizados con un seguimiento promedio de 57 meses, se observó que se perdía el beneficio en la supervivencia.¹⁸ Cuando se realizó un seguimiento de más tiempo, la supervivencia no fue diferente en ambos grupos (RR = 0.80; IC 95%, 0.60–1.07; $P = 0.10$). la publicación final con un seguimiento de 74 meses encontró un RR: 0.83, IC 95%, 0.64–1.08; $P = 0.12$) (46). En un análisis no planificado, los pacientes con tumores más grandes de 4 cm. tuvieron un beneficio de mejora de supervivencia (RR: 0.69; IC 95%, 0.48–0.99; $P = 0.043$).

Meta-análisis: LACE (*Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation*)

El meta análisis LACE fue desarrollado con la finalidad de poder identificar las opciones de tratamiento con mayor beneficio. Datos individuales de 4584 pacientes que participaron en cinco estudios fueron analizados (BLT, ALPI, IALT, JBR.10, ANITA). Con un seguimiento medio de 5.2 años, el RR de muerte fue 0.89 (IC 95%, 0.82–0.96; $P = 0.005$), que corresponde a un beneficio absoluto a los cinco años de 5.4% para el grupo que recibió tratamiento con quimioterapia adyuvante.

El beneficio de tratamiento varía según el estadio clínico de la enfermedad. RR de muerte para EC IA = 1.40 (IC 95%, 0.95–2.06), EC IB = 0.93 (IC 95%, 0.78–1.10), EC II = 0.83 (IC 95%, 0.73–0.95), EC III = 0.83 (IC 95%, 0.72–0.94). El beneficio del tratamiento no se afecta por la segunda droga que acompaña al platino (vinorelbine, etopósido, vinca-alcaloides). El RR con vinorelbine: 0.8 (IC 95%, 0.70–0.91), con etopósido o vinca alcaloides 0.92 (IC 95, 0.80–1.07), Otras drogas: 0.97 (IC 95%, 0.84–1.13).

El estado de actividad fue asociado con un mayor beneficio, los pacientes con estado de actividad ECOG 2 tuvieron un deterioro de la supervivencia con tratamiento adyuvante. En este estudio el efecto de la quimioterapia no fue alterado por edad, sexo, radioterapia o dosis de cisplatino, histología o tipo de cirugía.⁵

Estudios de tratamiento adyuvante basados en uracilo/tegafur

uracilo/tegafur (UFT) ha sido evaluado en el tratamiento adyuvante de NSCLC en el Japón. Un meta análisis de seis estudios clínicos randomizados que compara tratamiento adyuvante con UFT a la cirugía, Datos publicados en 2003 mostraron que a supervivencia a los 5 y 7 años fue mayor en el grupo de UFT comparado con la supervivencia en el grupo de cirugía sola. RR: 0.74 (IC 95%, 0.61–0.88; $P = 0.001$). No se han realizado estudios de UFT fuera de Japón.²⁴

RADIOTERAPIA POST OPERATORIA

Existe un constante debate sobre el valor de la radioterapia post-operatoria en los pacientes con NSCLC operado. Estas controversias, tienen su respaldo en el resultado negativo de la evaluación de la radioterapia como tratamiento complementario a la cirugía. En el meta análisis publicado en 1995, se mostró un efecto adverso que era mas frecuente en los pacientes con N0 y N1, sin observarse el mismo en los pacientes con N2.^{25,26}

Un análisis de la base de datos *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) Lally et al. no encontraron beneficio en el uso de PORT, este

análisis mostró deterioro en la supervivencia de los pacientes tratados con PORT cuando el compromiso ganglionar era N0 – N1, sin embargo en los pacientes N2 se demostró beneficio de la supervivencia global.²⁷ Un estudio retrospectivo de la Clínica Mayo con pacientes con enfermedad N2, se observó una mejora en el control local de la enfermedad, así como en la supervivencia global a los cuatro años en pacientes que recibieron PORT.²⁸

En un análisis no planificado del estudio ANITA de los pacientes con enfermedad N2 que recibieron PORT, se observó un beneficio en la supervivencia en los pacientes con N0 y N1 que no recibieron quimioterapia y recibieron PORT.³ Un análisis reciente de pacientes enrolados en el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 3590, mostró que el riesgo de muerte con enfermedad intercurrente en los pacientes con NSCLC resecados con Estadios Clínicos II o IIIA, no se incremento con el uso de PORT o asociado a quimioterapia.²⁹

Otro estudio de pacientes con NSCLC operado que recibieron PORT no mostró incremento en el riesgo de enfermedad intercurrente asociado a la radioterapia.³⁰ Estos datos sugieren que se debe realizar una cuidadosa evaluación individual del paciente para definir el uso de PORT. El estudio clínico *Lung Adjuvant Radiation Trial* (LungART) es un estudio Fase III que se encuentra en fase de reclutamiento que revelará el valor de la radioterapia post-operatoria en pacientes con enfermedad N2.

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

Un factor pronóstico es una característica basal del paciente o del tumor que brinda información del resultado independiente del tratamiento que se indique al paciente. Un factor predictivo es una característica del tumor o del paciente que nos brinda información del resultado de un tratamiento específico. Es preciso definir adicionalmente que un biomarcador puede ser pronóstico y predictivo en forma simultanea, en la actualidad existe un interés creciente en el área de identificar biomarcadores pronósticos y predictivos, con la finalidad de poder individualizar los tratamientos.

En el contexto del tratamiento adyuvante de los pacientes portadores de NSCLC operado se han realizado evaluaciones retrospectivas de estos biomarcadores los cuales detallaremos a continuación.

ERCC 1

Los pacientes que participaron en el IALT fueron evaluados en forma retrospectiva usando pruebas de Inmunohistoquímica para la expresión de la proteína ERCC-1 (*excision repair cross-complementation Group 1*). Se evaluaron 761 muestra tumorales, 335 (44 %) fueron positivas y 426 (56%) negativas. La quimioterapia adyuvante

basada en platino prolongó la supervivencia en los pacientes con ERCC1 negativos (RR=0.65, IC 95% 0.50-0.86) pero no en los casos ERCC1 positivos (RR: 1.14; 95% CI: 0.84-1.55). En los pacientes que no recibieron tratamiento adyuvante los pacientes con tumores ERCC1 – positivos tuvieron una mejor supervivencia que los pacientes con tumores ERCC1 – negativo (RR: 0.66; 95% CI: 0.49-0.90).³¹

Beta Tubulina-III β

Las tubulinas constituyen un grupo de proteínas que son vitales para la estructura de la célula, movimiento, mitosis y metabolismo. La alta expresión de β TubIII en NSCLC avanzado se correlaciona con menor tasa de respuestas y menor supervivencia cuando reciben tratamiento con agentes anti-microtúbulos.

Winton *et al.* publicaron los resultados del estudio JBR10, donde muestras tumorales de 265 de los 482 pacientes incluidos fueron evaluados para la expresión de β TubIII por inmunohistoquímica. La alta expresión de β TubIII fue asociada con una pobre supervivencia libre de recurrencia (RR: 1.52; IC 95%, 1.05-2.22; $P = 0.03$), observándose una similar en la supervivencia global RR: 1.39; IC 95%, 0.96-2.01; $p = 0.08$. sin embargo en el grupo de alta expresión de β TubIII ($n = 133$) los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante presentaron una tasa libre de recurrencia más favorable que el grupo control (RR: 0.45; IC 95%, 0.27-0.75; $P = 0.002$). Similares resultados fueron observados para la supervivencia global (RR: 0.64; IC 95%: 0.39-1.04; $P = 0.007$). Estos resultados muestran que la quimioterapia adyuvante mejora la sobrevida libre de recurrencia y la sobrevida global en los pacientes con alta expresión de beta-tubulina.

Ribonucleótido reductasa RRM1

Bepler y colaboradores demostró que la expresión en los tumores del gen RRM1, que codifica para la subunidad reguladora de la ribonucleótido reductasa es un biomarcador predictivo de respuesta al tratamiento con quimioterapia basada en la combinación Cisplatino/Gemcitabina, lo mismo que la expresión de ERCC-1 es predictivo de respuesta.³²

PERFILES MOLECULARES

Los estudios han confirmado el beneficio del tratamiento adyuvante en mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón operado, sin embargo, la supervivencia de los pacientes con estadios clínicos I tienen una supervivencia de 70 %, lo cual indica que existe una subpoblación de pacientes que presentan un peor pronóstico, así como sub poblaciones de pacientes con estadios II y III en donde el beneficio de la quimioterapia adyuvante sería no beneficiosa.

Los perfiles de expresión de mRNA de los tumores

ressecados están siendo estudiados usando dos métodos. Las plataformas de microarreglos de alta densidad, que no es clínicamente aplicable por la necesidad de laboratorios altamente especializados y análisis estadísticos complejos. Modelos pronósticos basados en la expresión de un número limitado de genes usando reacción de la cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) tendría mayor utilidad clínica se considera actualmente como el estándar para evaluar las plataformas genéticas por su relativa facilidad de reproducción y relativa simpleza de su metodología.

Existen muchos estudios publicados y ninguno de ellos hasta la actualidad muestra una plataforma que disponible para su aplicación clínica. Los puntos críticos son la reproducibilidad y la validación estadística.

ROL DE LOS NUEVOS AGENTES EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE

Demostrado el valor de los agentes anti blanco-específico en el tratamiento de NSCLC avanzado, existe un gran interés en de la evaluación de estos agentes en el tratamiento adyuvante.

Inhibidores del Receptor del Factor de Crecimiento Epidermal

El estudio Fase III JBR.19 ha sido diseñado para evaluar el rol de Gefitinib en pacientes con NSCLC operado Estadios Clínicos IB-III A. Este estudio fue cerrado tempranamente luego de observarse los resultados negativos del estudio ISEL (Iressa Survival Evaluation in Advanced Lung Cancer) (38). El estudio SWOG 0023 (*the Southwest Oncology Group trial 0023*) (39), incluyó pacientes portadores de NSCLC operados EC III-B que fueron randomizados a recibir Gefitinib o placebo por dos años luego de haber completado quimioterapia y radioterapia adyuvante, los resultados fueron negativos y se observó un deterioro de la supervivencia.

El estudio RADIANT (*Randomized Double-blind Trial in Adjuvant NSCLC with Tarceva*) se encuentra en reclutamiento de pacientes portadores de NSCLC estadios I-B a IIIA, luego de recibir cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino, los pacientes con sobre-expresión del EGFR ya sea por inmunohistoquímica o FISH serán randomizados a recibir erlotinib 150 mg diarios por dos años o placebo.

Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular

El estudio fase III ECOG 1505, ha sido diseñado para evaluar el rol de bevacizumab en adyuvancia. Pacientes con NSCLC EC I-B con tumores ≤ 4 cm y tumores con EC II y IIIA serán randomizados a recibir cuatro cursos de quimioterapia basada en platino: cisplatino/vinorelbina, cisplatino/docetaxel o cisplatino/gemcitabina con o sin bevacizumab, los

pacientes asignados al grupo de tratamiento recibirán en forma concomitante bevacizumab a 15 mg por kilogramo de peso corporal cada tres semanas en forma concurrente con la quimioterapia, culminado dicho tratamiento los pacientes continuaran con bevacizumab a la misma dosis por espacio de 1 año. Es necesario que los pacientes para ingresar a estudio tengan una adecuada evaluación de los grupos ganglionares mediastinales, Grupo ganglionar 7 en todos los pacientes, Grupo ganglionar 4 en los tumores del lado derecho y grupos ganglionares 5 o 6 en los tumores del lado izquierdo, se piensa reclutar 1500 pacientes.

Vacunas tumorales

El estudio MAGRIT (MAGE-A3 Adjuvant Non-Small Cell Lung Cancer ImmunoTherapy) investiga el rol de la vacuna MAGE-A3 en pacientes operados en Estadios Clínicos IB/II cuyos tumores expresen el antígeno MAGE-A3. Se espera reclutar 2000 pacientes.

CONCLUSIONES

El tratamiento adyuvante es recomendado en pacientes portadores de NSCLC operado en EC II-III. Aunque los beneficios son modestos, se observa una mejora absoluta en la supervivencia de un 5 %. Se deben identificarse biomarcadores para poder personalizar el tratamiento. El rol de la radioterapia post operatoria está aún por definirse.

REFERENCIAS

- Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-1717.
- Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-360.
- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage Ib-IIIa non-small-cell lung cancer (adjuvant navelbine international trialist association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-727.
- Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. Observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-2597.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-3559.
- Burdett S, Stewart LA, Rydzewska L. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD006157.
- Burdett S, Stewart LA, Rydzewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006;1:611-621.
- Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, et al. A phase III randomized study of surgery alone or surgery plus preoperative gemcitabine-cisplatin in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): follow-up data of Ch.E.S.T. [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):399s.
- The lung cancer study group. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N Engl J Med* 1986;315:1377-1381.
- Holmes EC, Bleehen NM, Le Chevalier T, et al. Postoperative adjuvant treatments for non-small cell lung cancers: a consensus report. *Lung Cancer* 1991;7:11-13.
- Non-small cell lung cancer collaborative group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.

- Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIa non-small-cell lung cancer: Eastern cooperative oncology group. *N Engl J Med* 2000;343:1217-1222.
- Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the big lung trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:173-182.
- Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIa non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1453-1461.
- Le Chevalier T, Dunant A, Arriagada R, et al. IALT Collaborative Group. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):399s.
- Pepe C, Hasan B, Winton TL, et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: national cancer institute of Canada and intergroup study JBR.10. *J Clin Oncol* 2007;25:1553-1561.
- Strauss GMHJ, Maddaus MA, Johnstone DW, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage Ib non-small cell lung cancer (NSCLC): report of cancer and leukemia group B (CALGB) protocol 9633; abstr 7019. *J Clin Oncol* 2004;22.
- Strauss GMHJ, Maddaus MA, Johnstone DW, et al. Adjuvant chemotherapy in stage Ib non-small cell lung cancer (NSCLC): update of cancer and leukemia group B (CALGB) protocol 9633; abstr 7007. *J Clin Oncol* 2006;24.
- Stewart LA, Burdett S, Tierney JF, et al. NSCLC Collaborative Group. Surgery and adjuvant chemotherapy (CT) compared to surgery alone in non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomized clinical trials (RCT); abstr 7552. *J Clin Oncol* 2007;25.
- Bria E, Gralla RJ, Raftopoulos H, et al. Magnitude of benefit of adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *Lung Cancer* 2008;63:50-57.
- Berghmans T, Paesmans M, Meert AP, et al. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 2005;49:13-23.
- Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3852-3859.
- Sedrakyan A, Van Der Meulen J, O'Byrne K, et al. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:414-419.
- Hamada C, Tanaka F, Ohta M, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4999-5006.
- Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:847-857.
- PORT meta-analysis trialists group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998;352:257-263.
- Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24:2998-3006.
- Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM, et al. The impact of surgical adjuvant thoracic radiation therapy for patients with non-small cell lung carcinoma with ipsilateral mediastinal lymph node involvement. *Cancer* 1997;80:1399-1408.
- Wakelee HA, Stephenson P, Keller SM, et al. Post-operative radiotherapy (PORT) or chemoradiotherapy (CPORT) following resection of stages II and IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC) does not increase the expected risk of death from intercurrent disease (DID) in Eastern cooperative oncology group (ECOG) trial e3590. *Lung Cancer* 2005;48:389-397.
- Machtay M, Lee JH, Shrager JB, et al. Risk of death from intercurrent disease is not excessively increased by modern postoperative radiotherapy for high-risk resected non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3912-3917.
- Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:983-991.

32. Bepko G, Kusmartseva I, Sharma S, et al. Rrm1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4731–4737.
33. Steels E, Paesmans M, Berghmans T, et al. Role of p53 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Eur Respir J* 2001;18:705–719.
34. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and ras for adjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5240–5247.
35. Simon GR, Sharma S, Cantor A, et al. ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2005;127:978–983.
36. Zheng Z, Chen T, Li X, et al. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med* 2007;356:800–808.
37. Potti A, Mukherjee S, Petersen R, et al. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:570–580.
38. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: Results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (IRESSA survival evaluation in lung cancer). *Lancet* 2005;366:1527–1537.
39. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG s0023. *J Clin Oncol* 2008;26:2450–2456.
40. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542–2550.
41. Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Randomised, double-blind multicentre phase iii study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): B017704; abstr lba7514. *J Clin Oncol* 2007;25.
42. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706–714.
43. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, et al. Cancer care Ontario and American society of clinical oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I–IIa resectable non-small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:5506–5518.
44. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, et al. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:234S–242S.
45. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr, et al. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIa: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:243S–265S.
46. Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage Ib non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the cancer and leukemia group b, radiation therapy oncology group, and north central cancer treatment group study groups. *J Clin Oncol* 2008;26:5043–5051.

Declaración de conflictos de intereses: El autor declara que no existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Los editores de la revista *Carcinos* dan la bienvenida a las contribuciones realizadas por los investigadores y que ven en nosotros un medio de difusión de sus investigaciones científicas en campo de la oncología.

Buscamos una alta calidad en los artículos publicados, por lo que los manuscritos enviados a la revista *Carcinos* deben ser inéditos y reunir una serie de requisitos tanto de forma como de fondo.

Los manuscritos son recibidos con el entendimiento de que estos no están siendo considerados simultáneamente para la publicación en otra revista o medio de difusión y que el estudio cuenta con la aprobación de las autoridades de la Institución donde se llevó a cabo la investigación. Ni Oncosalud, ni los editores, tendrán responsabilidad legal si hubiera reclamos por compensaciones.

1.- RESPONSABILIDAD DE LOS AUTORES

La principal responsabilidad de los autores es asegurar que todos los individuos incluidos como coautores hayan contribuido en la investigación que originó en manuscrito. Los requerimientos para autoría pueden verificarse en la web del ICMJE (http://www.icmje.org/ethical_1author.html). Aquellas personas que hayan contribuido pero que no reúnan los requerimientos para autoría, deben ser incluidas en "agradecimientos".

Cambios en la autoría: Luego de haber enviado el manuscrito a *Carcinos*, todos los cambios que se realicen, incluyendo orden de los autores, adición o retiro de un autor, deben ser aprobados por todos los autores y debe solicitarse al Director de la revista con una carta que consigne la firma de todos los autores (o cartas independientes dando a conocer el hecho).

Material contenido en otras publicaciones: Los autores que deseen incluir figuras, tablas o pasajes de textos incluidas en otras publicaciones, debe obtener un permiso de quién posea el derecho de autor, e incluir la evidencia de que el permiso ha sido otorgado. Se asumirá que cualquier material sin tal evidencia es original de los autores.

Consideraciones éticas: Los trabajos realizados deben contar con la aprobación de la Institución donde se llevó a cabo la investigación. Las investigaciones realizadas en humanos deben haber sido aprobadas por un comité de ética; asimismo, los individuos incluidos en el estudio deben haber firmado un consentimiento informado aceptando su participación. Las investigaciones en seres humanos deben haber sido conducidas de acuerdo a los principios expresados en la Declaración de Helsinki (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>)

En ciertos estudios, en los cuales no es posible obtener el consentimiento informado (ejemplo, trabajos

retrospectivos), el autor debe contar con una aprobación del comité de ética que explique que no se requiere del consentimiento informado de los pacientes.

Cuando se reporte investigaciones realizadas en animales de experimentación, se debe indicar las guías institucionales o internacionales que fueron seguidas.

Consideraciones estadísticas: Si el artículo reporta un ensayo clínico randomizado u otros estudios prospectivos comparativos, los autores deben incluir un diagrama CONSORT (<http://www.consort-statement.org/>). Se debe reportar los valores reales de significancia P (por ejemplo, no incluir $P < 0.05$, sino $P = 0.048$). Los autores pueden reportar las diferencias en Odds Ratios o Hazards Ratios y además incluir comparación de las diferencias absolutas de la medición primario (ejemplo, sobrevivió a "x" años, o diferencias en la proporción de éxitos de tratamiento).

Manipulación de las imágenes: Las figuras enviadas son responsabilidad de los autores. Los editores de *Carcinos* consideran como falta a la ética, la edición de las imágenes que incluyen cambios en el color, brillo, contraste o cualquier procedimiento usado para alterar la calidad de la imagen.

2.- AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN

Una vez que el artículo ha sido aprobado para su publicación, cada autor recibirá una invitación por correo electrónico para firmar una declaración jurada de autoría y autorización de publicación, confirmando que el manuscrito no contiene material cuya publicación violaría los derechos de autor de otras personas o instituciones. Los artículos no serán aceptados hasta que los autores no hayan firmado dicho documento.

3.- ACEPTACIÓN DE LOS MANUSCRITOS:

Para que un artículo sea publicado en *Carcinos*, debe ser aprobado por dos revisores.

4.- PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

El manuscrito debe ser enviado en formato "DOC" o "DOCX", en formato A4, letra arial 12 y con márgenes de 3 cm. Las tablas deben haber sido creadas en Microsoft Word y enviadas en el formato "DOC" o "DOCX". Las imágenes pueden estar en el formato "JPG", "BMP", "GIF", "PNG" y deben tener la suficiente resolución (>300 dpi) para poder apreciarse sin problemas.

El manuscrito debe tener la siguiente estructura:

4.1.- Página del título: Debe incluir los siguientes elementos:

Título: Considerar un título breve e informativo,

evitar el uso de abreviaciones, Incluir en el título palabras clave que identifiquen la naturaleza de la investigación. Adicionalmente se debe incluir el título traducido al idioma inglés.

Autores y afiliación: Los autores deben incluir nombres y apellidos completos. No se deben incluir los grados académicos. Se debe incluir los nombres y lugar de ubicación de la Institución a la cual los autores están afiliados.

Título abreviado: Se debe incluir un título breve (hasta 60 caracteres) que describa perfectamente el trabajo realizado.

Financiamiento del Trabajo: Indicar como fue financiada la investigación. Debe empezar con la siguiente oración: "Este estudio fue financiado por..."

Declaración de conflicto de intereses: Indicar potenciales conflictos de intereses de los autores con la investigación. Existe conflicto de intereses cuando la interpretación o presentación de los resultados puede ser influenciada por relaciones personales o financieras con otras personas u organizaciones.

Agradecimientos: Indicar que personas contribuyeron con la realización del estudio

Palabras Clave (descriptores): Seleccione 4 palabras de los descriptores en ciencias de la salud (DeCS) (http://decs.bvs.br/E/DeCS2010_Alfab.htm). Adicionalmente incluir la traducción al idioma inglés de las palabras clave (key words).

Autor para la correspondencia: Nombre del autor a la que la correspondencia debe ser dirigida. Se debe Incluir la dirección postal y el correo electrónico.

4.2.- Resumen:

El resumen del artículo no debe contar más de 300 palabras y debe estar estructurado de la siguiente manera: Introducción, describe el contexto y objetivos del estudio; Métodos, describe cómo fue realizado el estudio y el tipo de análisis utilizado; Resultados, Incluir los principales hallazgos; Conclusiones, breve resumen de las principales implicaciones del estudio. Adicionalmente se debe incluir el resumen en inglés.

4.3.- Introducción:

Debe ser escrito desde el punto de vista de los investigadores, es una exposición breve del estado actual y los antecedentes del tema a desarrollar. Debe incluir además la justificación y los objetivos del estudio.

4.4.- Métodos:

Debe describir el diseño del estudio, las características de la población o de las muestras biológicas incluidas. Debe detallar los aspectos éticos involucrados en el desarrollo de la investigación (revisar aspectos éticos). Detallar los procedimientos realizados y, si estos han sido descritos anteriormente, citar las referencias. Describir como se midieron o describieron las variables de interés. Describir las pruebas estadísticas realizadas así como los niveles de significancia.

4.5.- Resultados:

Se debe incluir los resultados, en forma clara y sin interpretaciones. Los resultados se pueden complementar con tablas y figuras. Cuando sea apropiado incluir riesgos relativos o absolutos o disminución de riesgo e intervalos de confianza.

4.6.- Discusión:

En esta sección se deben interpretar los resultados obtenidos, se debe discutir los hallazgos con los encontrados por otros investigadores. Se deben incluir las limitaciones del estudio. El último párrafo de esta sección corresponde a las conclusiones.

4.7.- Referencias:

Listar las referencias utilizadas en el orden en el que aparecen en el manuscrito. Las referencias se redactarán siguiendo las normas del *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*. ver ejemplos en: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

5.- CATEGORÍAS DE LOS MANUSCRITOS:

Editorial:

El editor puede solicitar un editorial para acompañar a un artículo aceptado en el mismo número de la revista. El editorial no debe tener más de 1500 palabras y puede incluir referencias bibliográficas.

Artículos originales:

Los editores revisan todos los artículos originales. Los artículos seleccionados serán evaluados por revisores externos y, cuando sea requerido, por un bioestadístico.

No debe tener más de 3000 palabras (sin tener en cuenta el título, resumen, referencias, los cuales no tienen límite de palabras).

No debe contener más de 6 tablas o figuras. Las tablas o figuras adicionales serán publicadas online próximamente como material suplementario.

En algunos casos excepcionales se pueden incluir más de 6 tablas o figuras.

Debe contener una página de título, resumen, introducción, métodos, resultados, discusión y referencias.

Reporte de casos:

Contiene una página de título, un resumen en español (no mayor a 200 palabras), un resumen en inglés, una introducción, el reporte del caso, la discusión y las referencias. El reporte del caso no debe exceder de las 1500 palabras.

Artículos de Revisión:

Típicamente, el Director de la revista solicita artículos de revisión; no obstante, los investigadores pueden enviar a la revista una propuesta con un breve resumen del tópico que van revisar. El artículo de revisión no debe exceder las 4000 palabras (sin considerar la página del título, resumen, resumen en inglés y referencias)

Correspondencia:

Expresa una breve opinión a un artículo publicado en la revista. El Director de la revista puede invitar al autor del artículo a una réplica al comentario. En algunas ocasiones, las observaciones que no califiquen como artículos originales pueden ser publicados con el formato de correspondencia. La correspondencia no debe exceder las 1200 palabras.

Erratum:

Cuando es necesario corregir un error, el autor en un artículo publicado, el autor principal puede enviar un erratum, el cual será revisado por el comité editorial y de ser aprobado, será publicado en el siguiente número de la revista.

6.- ENVÍO DE LOS MANUSCRITOS:

Los manuscritos deben ser enviados por correo electrónico a carcinomas@oncosalud.com.pe, o en forma impresa en las oficinas de la revista (Guardia Civil 571, San Borja).