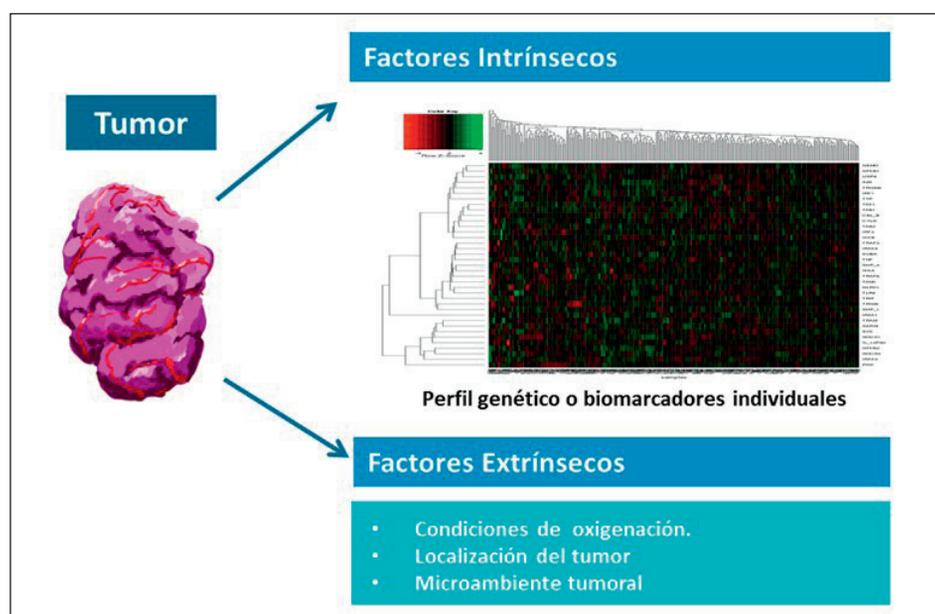


# Carcinos

*Revista de Investigación Oncológica*

Número 2, Volumen 3, Diciembre 2013



**Imagen de la portada:** La personalización de la radioterapia incluirá la evaluación de factores intrínsecos y extrínsecos del tumor para elegir las mejores estrategias de entrega de las dosis de radiación (ver artículo de *Pimentel et al.*).

## **Carcinos**

ISSN 2222-5730

Depósito legal en la Biblioteca Nacional del Perú N°2011-08362

*Carcinos* es una publicación semestral de la Dirección Científica y Académica de Oncosalud– Auna.

Dirección:

Av. Guardia Civil 571, San Borja

Lima 41— Perú

Teléfono: 511 5137900 Anexo 1292

Fax: ++511 224 2483

Tiraje: 1000 ejemplares

Impreso por CIMAGRAF

<http://www.cimagraf.com.pe/>

Diciembre 2013

**Oncosalud**  
auna

# Contenido

## Editorial

## Páginas

*Aguilar A.* Cáncer temprano de la mama: ¿Ha concluido la interminable búsqueda del tratamiento adecuado?.....01

## Artículos Originales

*Garcés M, et al.* Cirugía oncológica de la mama: Primera experiencia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.....03

*Carrasco M, et al.* Factores pronósticos en cáncer de mama, estadio clínico temprano (I-IIa) sometidos a cirugía como tratamiento de inicio.....12

## Reportes de casos

*Morante Z, et al.* Quimioterapia en pacientes con cáncer de vejiga avanzado o metastásico: Experiencia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.....19

*Rojas K, et al.* Heterogeneidad intratumoral en cáncer de mama: Reporte de dos casos y revisión de la literatura.....25

## Temas de revisión

*Pimentel K, et al.* Radioterapia personalizada: ¿Un futuro inminente?.....29

*Raez L, et al.* Avances en inmunoterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón.....38

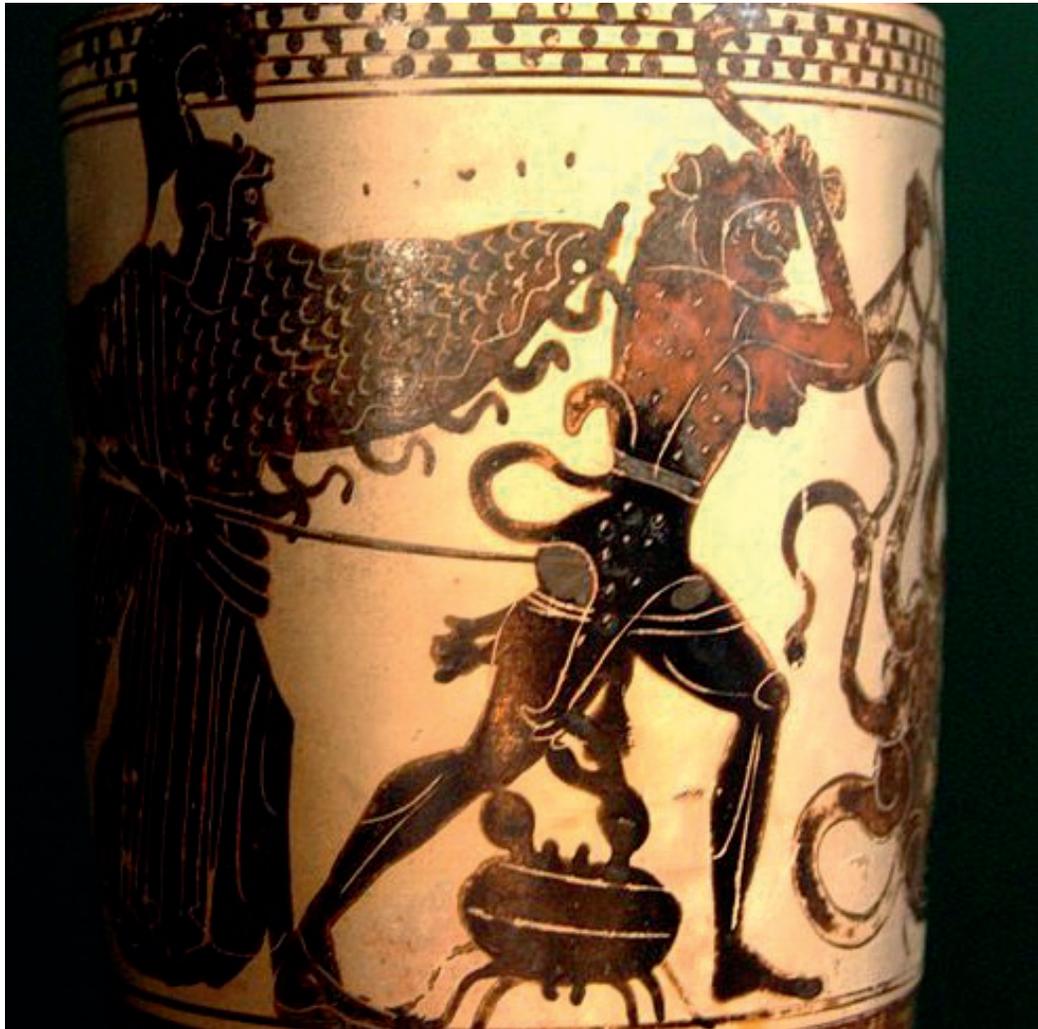
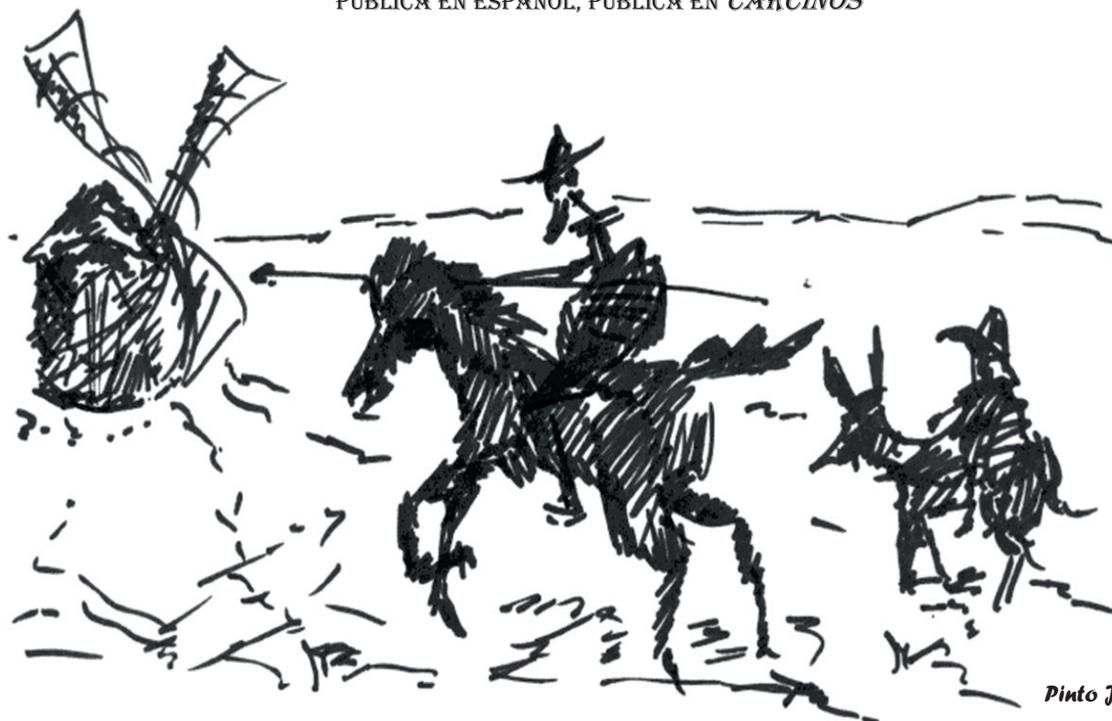


Figura: Carcinus atacando a Heracles. Detalle en lecito ático. Museo de Louvre.

PUBLICA EN ESPAÑOL, PUBLICA EN *CARCINOS*



*Pinto J.*

*Envía tu manuscrito a: [carcinos@oncosalud.com.pe](mailto:carcinos@oncosalud.com.pe)*

## **Cáncer temprano de la mama: ¿Ha concluido la interminable búsqueda del tratamiento adecuado?**

Dr. Alfredo Aguilar Cartagena  
Director de la revista *Carcinos*

Conforme se han ido conociendo nuevas formas de tratamiento, bien sea quirúrgico y/o sistémico en adyuvancia o neoadyuvancia, el manejo del cáncer temprano de la mama se ha tornado cada vez más complejo, determinando finalmente que sea un reto a la actuación del equipo multidisciplinario pero sobre todo a la acertada elección de las pacientes candidatas al mismo. De allí que muchos centros especializados en cáncer de mama buscan llegar a la excelencia mediante el logro de mejores resultados en este grupo de pacientes.

Como quien pone los puntos sobre las íes, veamos como *The Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTG)* ha definido el Cáncer temprano de la mama (EBC por sus siglas en inglés) "cuando la enfermedad es detectada sólo en la mama o, en el caso de mujeres con axila positiva, la mama y los ganglios linfáticos y la enfermedad loco regional detectados pueden ser todos removidos quirúrgicamente"<sup>1,2</sup>

La reducción de la mortalidad por cáncer de mama obtenida en los últimos 25 años se debe básicamente a la adyuvancia mejorada con la hormonoterapia, la radioterapia y la quimioterapia después de la cirugía inicial y por lo tanto la razón principal para continuar disminuyéndola es asegurar que las pacientes sean diagnosticadas con tumores quirúrgicamente removibles y que tengan acceso a tratamientos adyuvantes efectivos.

La cirugía conservadora de la mama emerge como una alternativa segura frente a la cirugía radical para mejorar la calidad de vida desde el punto de vista estético y emocional de las pacientes sin alterar el pronóstico de la enfermedad.

Sin embargo esta modalidad deberá tomar en cuenta la presencia de varios factores pronósticos de recurrencia loco regional, a saber: estadio T más alto, número incrementado de ganglios linfáticos

comprometidos y alto grado de invasión linfática y vascular, así como la presencia de multifocalidad o multicentricidad del tumor, aunque esta última no es un factor predictivo independiente de sobrevida libre de recaída (local o a distancia), sobrevida específica por cáncer de mama o de sobrevida total.

En este largo camino se agregan técnicas novedosas como la cirugía oncoplastica que tratará de "minimizar al máximo" o mejor aún evitar el golpe psicológico de una cirugía conservadora que deja un defecto cosmético mediante una reconstrucción inmediata y una simetría con la mama no afectada, de tal manera que la autoestima de la paciente no se vea afectada y su calidad de vida por ende será preservada.

Pero no es solamente ello, además es posible que estos resultados maravillosos como los que se pueden lograr con este tipo de técnicas muy refinadas favorezcan la aceptación de la enfermedad por parte de la paciente y su disposición a continuar la lucha y a testimoniar para alentar a nuevas pacientes. Es decir un sin número de efectos positivos no sólo en lo personal sino en lo social podrían estarse desprendiendo de la práctica de nuevas modalidades de tratamiento.

En nuestro actual número de *Carcinos* podremos observar la experiencia del Departamento de Cirugía de Mama y Tejidos Blandos del INEN, en donde el Dr. Milko Garcés y su equipo revisan los resultados obtenidos en 78 pacientes sometidas a cirugía oncoplastica.<sup>3</sup>

El cáncer de mama en su comportamiento biológico es la neoplasia maligna que más sorpresas nos ha dado y en base al conocimiento de los distintos subtipos existentes es que podemos discriminar entre grupos de diferente riesgo y oportunidades de tratamiento.

El conocimiento de todos estos aspectos toma mayor importancia cuando queremos tratar un cáncer de mama temprano donde se espera una larga supervivencia como nos lo comunican la Dra. Marcia Carrasco y sus colaboradores en el artículo “Factores pronósticos en cáncer de mama, estadio clínico temprano (I-IIa) sometidos a cirugía conservadora como tratamiento inicial”, que es un estudio realizado también en el INEN donde se revisan los factores de riesgo que permiten estratificar pacientes en determinados grupos de buen pronóstico.<sup>4</sup>

Si bien es cierto son dos trabajos independientes en pacientes con cáncer de mama temprano; en ambos se incluyeron pacientes candidatas a cirugía conservadora. Es indudable que su lectura nos ayudará a sacar algunas conclusiones

que permitan mejorar la selección de las pacientes que deben ser sometidas a técnicas quirúrgicas que prometen un mejor control de la calidad de vida sin alterar el pronóstico de la enfermedad.

#### Referencias:

1. EBCTCG. Effects of adjuvant tamoxifen and cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomised trials among 28,896 women. *N Engl J Med* 1988; 319:1681-1692.
2. EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687-1717).
3. Garcés M, Mendoza G, Falla M, *et al*. Cirugía oncoplastica de la mama: Primera experiencia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. *Carcinos*. 2013. 3: 3-11.
4. Carrasco M, Gómez H, Vigil C. Factores pronósticos en cáncer de mama, estadio clínico temprano (I-IIa) sometidos a cirugía como tratamiento de inicio. *Carcinos*. 2013. 3: 12-18.

## **Cirugía oncoplástica de la mama: Primera experiencia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas**

Oncoplastic surgery of the breast: First experience at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Milko Garcés<sup>1</sup>, Gastón Mendoza<sup>2</sup>, Martín Falla<sup>1</sup>, José Cotrina<sup>1</sup>, Gustavo Sarria<sup>3</sup>, Franco Doimi<sup>4</sup>, Zulma Mendoza<sup>1</sup>; Jesús Lopez<sup>5</sup>, Raúl Mantilla<sup>6</sup> y María Ruiz<sup>7</sup>

### RESUMEN

**Introducción** La cirugía oncoplástica de la mama es una técnica quirúrgica que ha tenido mucha difusión durante los últimos años. Su empleo está extendiéndose rápidamente en diferentes centros alrededor del mundo. El objetivo de este estudio fue describir los resultados en un grupo de pacientes sometidos a cirugía oncoplástica de la mama y compararlos con un grupo sometido a tumorectomía. **Métodos** Revisamos y comparamos las características y resultados del tratamiento del grupo sometido a cirugía oncoplástica (n=78) versus los del grupo sometido a tumorectomía (n=68) en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2012. Se usaron estadísticas descriptivas y las comparaciones se realizaron con las pruebas t-student y chi-cuadrado. **Resultados** Las características basales, incluyendo la distribución de las lesiones en los cuadrantes mamarios, fueron similares. Hubo diferencia significativa en el número de ampliación de márgenes dentro de sala de operaciones (53,7% vs 34,9%, para cirugía oncoplástica vs tumorectomía respectivamente; P=0,007), en el volumen de la pieza quirúrgica (325 cm<sup>3</sup> vs 151,9 cm<sup>3</sup> para la cirugía oncoplástica vs tumorectomía, respectivamente; P=0,033); asimismo se encontraron tendencias estadísticas con respecto a la tasa de reoperaciones (12,8% vs 25,4% para la cirugía oncoplástica vs tumorectomía, respectivamente; P=0,056). **Conclusiones** La cirugía oncoplástica es un método tan seguro como la tumorectomía, con mejores resultados en términos de procedimientos quirúrgicos adicionales y puede implementarse en las principales Instituciones del país.

### ABSTRACT

**Introduction** Breast oncoplastic surgery is a surgical technique that has been quite spread in recent years while their use is spreading rapidly in different facilities around the world. The aim of this study was to describe the results in a group of patients undergoing oncoplastic breast surgery and compare the results with a group of patients undergoing lumpectomy. **Methods** We reviewed the features and results of treatment of a group of patients undergoing oncoplastic surgery (n=78) against the results of a group that underwent lumpectomy (n=68) at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas in 2012. Descriptive statistics were used and comparisons were done with the Student's t-test and chi square test when appropriate. **Results** Baseline characteristics were similar between groups, including the distribution of lesions in breast quadrants. In the volume of the surgical specimen (151.9 cm<sup>3</sup> vs 325 cm<sup>3</sup>; significant differences in the number of margin expansion in operating room (P=0.007 and 53.7% vs 34.9% for lumpectomy vs oncoplastic surgery, respectively) were found lumpectomy vs oncoplastic surgery, respectively, P=0.033) and also statistical trends were found with respect to the rate of reoperations (12.8% vs 25.4 % for lumpectomy vs oncoplastic surgery, respectively, P=0.056). **Conclusions** Oncoplastic surgery is as safe as lumpectomy with better results in terms of additional surgical procedures and may be implemented in the major institutions of the country.

**Palabras clave:** *Cáncer de Mama, Cirugía Oncoplástica, Tumorectomía, Márgenes Quirúrgicos.*

**Keywords:** *Breast Cancer, Oncoplastic Surgery, Lumpectomy, Surgical Margins.*

#### Afiliaciones:

- 1, Departamento de Cirugía en mama y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- 2, Unidad de Oncología, Hospital Alberto Sabogal Sologuren.
- 3, Departamento de Radioterapia, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- 4, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- 5, Departamento cirugía plástica y reconstructiva, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- 6, Departamento de Estadística, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- 7, Clínica Montesur.

#### Autor para correspondencia:

Milko Garcés  
Departamento de Cirugía en mama y Tejidos Blandos  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas  
Av. Angamos Este 2520, Surquillo  
Lima 34 - Perú  
Teléfono: ++511 2016500  
Email: milkogarcés@gmail.com

Recibido el 14 de noviembre de 2013  
Aceptado para publicación el 13 de diciembre de 2013

## INTRODUCCIÓN

Mientras que el cáncer de mama representa la enfermedad maligna más frecuente en mujeres a nivel mundial, en el Perú es la segunda neoplasia más frecuente y la principal causa de muerte en mujeres peruanas.<sup>1</sup> Los últimos avances en radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia y en el desarrollo de “drogas inteligentes” han permitido un dramático incremento en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama en los últimos 20 años.<sup>2</sup>

A pesar de que la cirugía siempre ha jugado el rol central en el tratamiento del cáncer de mama, las técnicas quirúrgicas tuvieron una evolución diferente, desde desafortunados procedimientos muy radicales y mutilantes (basados en el errado modelo de diseminación del cáncer de mama propuesto por Halsted), hacia cirugías cada vez más conservadoras, que han mostrado mejorar la calidad de vida sin alterar el pronóstico del paciente.<sup>3,4</sup>

La cirugía oncoplástica representa uno de los mayores avances en la cirugía mamaria y surgió como una novedosa técnica que fusionó los principios de la cirugía oncológica con los procedimientos de la cirugía plástica, alcanzando rápidamente gran aceptación y difusión por sus buenos resultados cosméticos, sin comprometer el pronóstico de la enfermedad.<sup>5,6</sup>

Las indicaciones para este procedimiento quirúrgico incluyen: resecciones de más del 20% del volumen de la mama, tumores de localización central, media e inferior, resecciones de amplias regiones de piel en el área de la mamoplastía, disección axilar e incisiones periareolares a través de la incisión de la lumpectomía, macromastia, ptosis mamaria severa u otras condiciones donde se considere una reducción mamaria en adición a la escisión. Entre las contraindicaciones para la mamoplastía se encuentra, pacientes con enfermedad multicéntrica, pacientes con tumores T4, cuando no se puede asegurar márgenes claros sin una mastectomía, cáncer de mama inflamatorio, mamas previamente irradiadas, poco volumen mamario y sin ptosis, pacientes con mamografías que muestran una extensas microcalcificaciones malignas, resecciones de piel fuera del área de mamoplastía y pacientes con adicción al tabaco o con diabetes no controlada.<sup>7,8</sup>

El procedimiento de este tipo cirugía incluye escisión del tumor con márgenes libres, inmediato remodelamiento del defecto para mejorar los resultados cosméticos, simetrización de la mama contralateral y reconstrucción del complejo areola pezón si es necesario, reconstrucción inmediata o tardía luego de la mastectomía. La elección de la

técnica depende de una serie de factores que incluyen, la aptitud de la paciente para la cirugía, el tamaño de la mama, hábito del cuerpo, la laxitud y el espesor de la piel remanente de la mama, condición de los músculos subyacentes, la disponibilidad de sitios donadores de colgajos, estado de la enfermedad, necesidad percibida para radioterapia adyuvante y la preferencia del paciente si más de una opción reconstructiva es factible.<sup>7</sup>

Desde un punto de vista de la calidad de vida de las pacientes, la cirugía oncoplástica produce una mayor satisfacción del paciente.<sup>9</sup>

Con la mejora en los tratamientos adyuvantes, la calidad de vida de las pacientes se convierte en un objetivo que el tratamiento integral debe alcanzar, sobre todo porque se espera que este grupo de pacientes alcance sobrevividas largas.

El planeamiento quirúrgico de la cirugía oncoplástica se basa en tres principios: obtener exiciones amplias, reconstrucción inmediata de la mama, e inmediata simetría con la mama contralateral, cuando es necesario.<sup>8</sup> Las cirugías oncoplásticas de mama vienen realizándose desde el año 2012 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y actualmente es ofrecida a las pacientes que reúnan los criterios requeridos para este manejo.

Nuestro objetivo en este trabajo fue describir nuestra experiencia y los resultados de nuestra primera serie de pacientes con cáncer de mama que fueron sometidas a cirugía oncoplástica y compararlos con los de una cohorte retrospectiva de pacientes sometidas a tumorectomía en el mismo periodo.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

Este es un estudio descriptivo y comparativo de naturaleza retrospectiva. Se incluyeron 78 casos de pacientes que fueron sometidas a cirugía oncoplástica de mama y 63 pacientes sometidas a tumorectomía en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en el año 2012.

### Pacientes

Se revisó la base de datos del Departamento de Cirugía de Mama y tejidos blandos del INEN. Fueron elegibles aquellas pacientes sometidas a cirugía oncoplástica de la mama en el año 2012, luego de haberse comprobado histológicamente la enfermedad y que hubieran cumplido los criterios para ser sometidas a este tipo de procedimiento. El grupo de tumorectomía fue tomado de una cohorte

retrospectiva de 63 pacientes del mismo Departamento.

### Procedimientos Quirúrgicos

La tumorectomía fue realizada de acuerdo a protocolos institucionales. En el grupo de cirugía oncoplástica de la mama, los métodos quirúrgicos más frecuentes incluyeron patrón vertical de rama única y patrón vertical de doble rama (en el 20% de los pacientes en ambos casos), patrón circular (15%), patrón periareolar (11%), patrón de Grisotti (8%) y abordaje axilar (6%). Durante el procedimiento quirúrgico se realizó la congelación y teñido de los bordes quirúrgicos para determinar si los márgenes de la cirugía están libres de neoplasia. En coordinación con el Departamento de Radioterapia se procedió a la colocación de clips metálicos para el tratamiento complementario. Todos los procedimientos de cirugía oncoplástica se realizaron ambulatoriamente, independientemente del procedimiento de disección radical axilar.

### Variables evaluadas

Los principales datos clínicos y quirúrgicos de las pacientes fueron colectados de las historias

clínicas. Entre las variables evaluadas figuran el tipo de cirugía, la ubicación del tumor, el tamaño del tumor, los estadios T y N, el tipo histológico, el tamaño de la pieza quirúrgica, el tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y/o radioterapia, la disección axilar, el número de ampliación de márgenes y los procedimientos de reoperación o mastectomía.

### Análisis estadístico

Se presentan estadísticas descriptivas de todas las pacientes o agrupadas de acuerdo al tipo de cirugía, cuando fue conveniente. La comparación entre las categorías de los grupos con cirugía oncoplástica y tumorectomía fue realizada por la prueba de Chi-cuadrado (para variables categóricas) y la prueba T de student (para datos continuos).

### Consideraciones éticas

Debido a la naturaleza descriptiva y retrospectiva del estudio de estos grupos de casos, no se requirió que las pacientes incluídas firmen un consentimiento informado. Las fotos mostradas no identifican a ninguna paciente.

Tabla 1. Características generales de las pacientes

	Cirugía Oncoplástica	Tumorectomía	P
<b>Edad</b>			0,348 <sup>a</sup>
Mediana (rango)	51 (36-80)	55 (35-80)	
<b>Lado</b>			0,155 <sup>b</sup>
Izquierdo	39 (50%)	24 (38,1%)	
Derecho	39 (50%)	38 (61,9%)	
<b>T</b>			0,708 <sup>b</sup>
T1	24 (30,8%)	16 (25,8%)	
T2	47 (60,2%)	37 (59,7%)	
T3	6 (7,7%)	7 (11,3%)	
T4	1 (1,3%)	2 (3,2%)	
Tx		1	
<b>N</b>			0,281 <sup>b</sup>
N0	66 (84,6%)	51 (81%)	
N1	10 (12,8%)	12 (19%)	
N2	2 (2,6%)		
<b>QT neoadyuvante</b>			0,791 <sup>b</sup>
No	70 (89,7%)	55 (87,3%)	
Si	8 (10,3%)	8 (12,7%)	
<b>RT adyuvante</b>			1 <sup>b</sup>
No	1 (1,3%)	0	
Si	77 (98,7%)	63 (100%)	

a, Test t-student; b, Test chi-cuadrado.

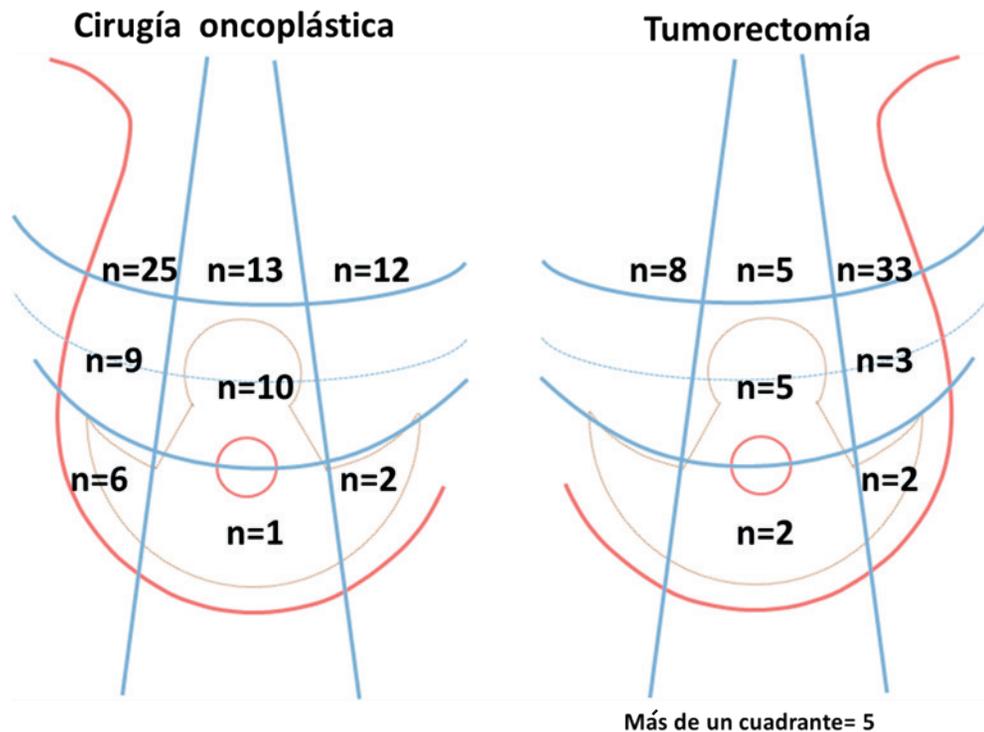


Figura 1. Localización de los tumores según cuadrantes.

## RESULTADOS

### Características basales de las pacientes

Se incluyeron 78 pacientes que fueron sometidas a cirugía oncoplástica de la mama y 63 a tumorectomía en el año 2012 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima – Perú). La mediana de edad fue de 51 años en el grupo de cirugía oncoplástica y de 55 años en el grupo de tumorectomía.

En el grupo de cirugía oncoplástica, el 9,8% fue sometido a quimioterapia neoadyuvante y sólo una paciente (1,3%) fue sometida a radioterapia neoadyuvante. En el grupo de tumorectomía, el 13,3% de los casos recibió quimioterapia neoadyuvante, mientras que ningún paciente recibió radioterapia. La distribución de estadios T y N fue similar en ambos grupos (tabla 1).

### Localización de los tumores e histología

La localización de los tumores dentro de los cuadrantes de la mama fue similar, observándose una mayor frecuencia de los tumores de localización supero externa (figura 1). El carcinoma ductal infiltrante correspondió a la patología más frecuente (83% en todos los casos), con

una distribución del 88,5% en pacientes sometidos a cirugía oncoplástica, mientras que la frecuencia en pacientes con tumorectomía fue del 76,2%.

Se presentaron 5 casos con tumores filoides (3 casos en el grupo de cirugía oncoplástica) y 5 casos de carcinoma ductal *in situ*. Sólo un caso (sometido a quimioterapia neoadyuvante) no presentó tumor residual al momento de la cirugía (tabla 2).

### Comparación de resultados según tipo de cirugía

El 12,8% de las pacientes con cirugía oncoplástica fue sometido a disección axilar, mientras que sólo 2 pacientes en el grupo de tumorectomía presentaron disección axilar, mostrando diferencias estadísticamente significativas ( $P=0,041$ ).

Se encontraron también diferencias significativas en el número de ampliaciones de márgenes en sala de operaciones; lo cual se observó en 42 pacientes (53,7%) del grupo de cirugía oncoplástica, versus el 34,9% (22 casos) en el grupo de tumorectomía ( $P=0,007$ ). Se observaron también diferencias en el volumen de la pieza quirúrgica, donde el promedio en la cirugía oncoplástica fue de 325 cm<sup>3</sup>, mientras que en la tumorectomía fue de 151,9 cm<sup>3</sup>, siendo estadísticamente significativo. Con respecto a las reoperaciones,

Tabla 2. Tipos histológicos más frecuentes

Histología	Todos		Cirugía Oncoplástica		Tumorectomía	
	n	%	n	%	n	%
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	5	3,5%	4	5,1%	1	1,6%
Carcinoma ductal infiltrante	117	83,0%	69	88,5%	48	76,2%
Carcinoma lobulillar infiltrante	2	1,4%	1	1,3%	1	1,6%
Carcinoma medular	1	0,7%			1	1,6%
Carcinoma mucinoso	1	0,7%			1	1,6%
Tumor filoides	5	3,5%	3	3,8%	2	3,2%
Paget	1	0,7%	1	1,3%		
Sin neoplasia residual*	1	0,7%			1	1,6%
Otros	8	5,8%			8	12,6%

\*, luego de la quimioterapia neoadyuvante.

se observó que el 12,8% fue sometido a este procedimiento en el grupo de cirugía oncoplástica, comparado con el 25,4% de pacientes con tumorectomía, mostrando tendencias estadísticas,

aunque no significativas ( $P=0,056$ ). No se observaron diferencias significativas con respecto a pacientes sometidas a mastectomía (3,8% vs 9,5%;  $P=0,299$ ) (tabla 3).

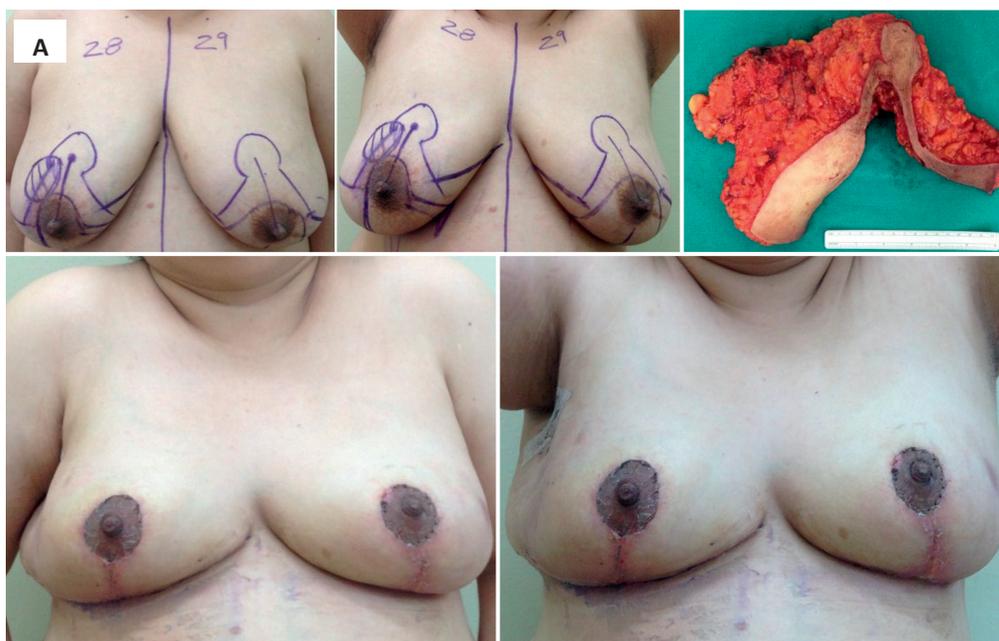


Figura 2A. Paciente mujer de 55 años con diagnóstico de cáncer ductal infiltrante de 4 cm. Se realizó cirugía oncoplástica con patrón vertical de rama inferior.



**Figura 2B.** Paciente mujer de 59 años de edad con diagnóstico de cáncer ductal infiltrante retroareolar. Se realizó cirugía oncológica con patrón de Grisotti.

**Tabla 3.** Resultados según procedimiento quirúrgico

Resultados	Cirugía Oncoplástica n (%)	Tumorectomía n (%)	P
<b>Disección axilar</b>			<b>0,041<sup>a</sup></b>
Si	10 (12,8%)	2 (3,2%)	
No	68 (87,2%)	61 (96,8%)	
<b>Ampliación de márgenes en sala de operaciones</b>			<b>0,007<sup>a</sup></b>
0	34 (43,6%)	41 (65,1%)	
1	36 (46,2%)	13 (20,6%)	
≥2	8 (10,3%)	9 (14,3%)	
<b>Volumen de la pieza quirúrgica con ampliaciones (cm<sup>3</sup>)</b>	325 / [26-4158]	151,9 / [2,7-720]	<b>0,033<sup>b</sup></b>
<b>Reoperación</b>			0,056 <sup>a</sup>
Si	10 (12,8%)	16 (25,4%)	
No	68 (87,2%)	47 (74,6%)	
<b>Mastectomía</b>			0,299 <sup>a</sup>
Si	3 (3,8%)	6 (9,5%)	
No	75 (96,2%)	57 (90,5%)	

a, Test Chi-cuadrado; b, Test T-student.

## DISCUSIÓN

En el Perú, el cáncer de mama tiene una incidencia anual de 34 casos nuevos por cada 100 mil mujeres.<sup>1</sup> Mientras que un estudio publicado previamente, mostró que en los estadios clínicos diagnosticados entre los años 2000-2003, más del 40% correspondían a estadios avanzados<sup>10</sup>, el actual programa de control de cáncer, denominado “Plan Esperanza” tiene como objetivo su detección en estadios más tempranos<sup>11</sup>, es decir, de tumores que serán meritorios a cirugía como tratamiento inicial.

Para poder realizar una comparación entre los resultados de la cirugía oncoplástica de la mama con la tumorectomía, elegimos un grupo control que presentó similares características basales, incluyendo la localización del tumor, lo que apoya la validez de la comparación.

Se ha mostrado que la cirugía de conservación de la mama es comparable a la mastectomía radical, y a pesar de la superioridad estética de la cirugía de conservación, se pueden observar desfavorables resultados cosméticos en alrededor del 30% de pacientes. Las deformidades residuales más frecuentes son la deficiencia de tejido glandular y retracciones de la piel resultantes de resecciones amplias y de efectos secundarios después de la radioterapia que incluye deformidad y retracción del complejo areola pezón; la reducción de la ptosis mamaria y la asimetría del pliegue inframamario, como consecuencia de la fibrosis y retracción de mama después de la radioterapia.<sup>8,12</sup>

Se ha descrito una buena cosmesis y satisfacción de las pacientes que fueron sometidas a cirugía oncoplástica y luego a radioterapia.<sup>13</sup> El primer estudio que describe las tasas de falla cosmética fue publicado por **Clough et al. (2003)**, quienes reportan una frecuencia del 10%.<sup>14</sup> Dos estudios publicados en el año 2007, por **Losken et al. (2007)** y **Rietjens et al. (2007)**, reportan tasas de falla cosmética del 5% y 8,9%, respectivamente<sup>5,15</sup>; en tanto, los trabajos de **Munhoz et al. (2008)** y **Fitoussi et al. (2010)**, describen tasas de 7,7% y 9,7%, respectivamente.<sup>16,17</sup>

Con la cirugía oncoplástica de la mama, se espera una eliminación completa de la lesión, la eliminación de márgenes (cuanto mayor sea, mejor), la obtención de un resultado cosmético bueno a excelente y la realización en un solo tiempo quirúrgico el procedimiento definitivo.<sup>18</sup>

Un estudio comparativo de **Giacalone et al. (2012)**, entre cirugía oncoplástica de la mama y cuadrantectomía, mostró que la cirugía oncoplástica logra una resección del tumor más exacta comparada a la cuadrantectomía estándar.<sup>19</sup>

En nuestro trabajo observamos un mayor número de ampliación de márgenes en sala de operaciones, en el grupo de cirugía oncoplástica, mientras que el número de reoperaciones fue mayor en el grupo de tumorectomía.

Nuestros datos muestran una evidente diferencia entre el volumen de tejido mamario retirado, comparado a la tumorectomía, lo que disminuye el número de reoperaciones. Observamos una frecuencia del 16,6% de posteriores intervenciones quirúrgicas (12,8% de reoperaciones y 3,8% de mastectomías). Esta cifra es muy similar a la reportada por **Meretoja et al. (2010)** en un mayor número de pacientes prospectivos (n=90), donde el 16,2% tuvieron inadecuados márgenes quirúrgicos.<sup>20</sup> Se han reportado entre el 8% al 20% de reoperaciones debido al compromiso de márgenes quirúrgicos con la cirugía oncoplástica de la mama.<sup>14,15,21,22</sup>

Las tasas de reoperaciones son menores que en la tumorectomía, siendo de alrededor del 25% dentro de un contexto de ensayo clínico.<sup>23</sup>

Estos resultados son alentadores para sistemas de salud sobrecargados como el nuestro, ya que significan menos días de hospitalización, menores complicaciones, menos reoperaciones (añadiendo costo—beneficio), mejores resultados estéticos, permitiendo incrementar el número de atenciones y sobre todo, mejorar la satisfacción de las pacientes. Aunque no fue parte de las evaluaciones en este trabajo (debido a la naturaleza retrospectiva del estudio), la documentación fotográfica permitió observar resultados cosméticos superiores en el grupo de cirugía oncoplástica.

La cirugía oncoplástica no compromete o modifica otros tipos de tratamiento de la enfermedad. Se ha mostrado que este tipo de cirugía no retrasa el tratamiento adyuvante con quimioterapia.<sup>24</sup> Así mismo, este procedimiento quirúrgico tiene entre sus ventajas ser el procedimiento definitivo que retira el tumor, minimizando la tasa de reoperaciones, lo que en teoría debería disminuir el tiempo de inicio de la terapia adyuvante, ya que no se necesitarían operaciones adicionales; así mismo, tampoco cambia el desenlace de la enfermedad. Un estudio realizado por **Mazouni et al. (2013)**, que evaluó los beneficios de la cirugía oncoplástica comparada con la cirugía conservadora estándar luego de la quimioterapia, no encontró diferencias en el pronóstico de la enfermedad en un periodo de seguimiento de 46 meses en términos de tasas de recaída local o distante.<sup>25</sup>

Existen algunos desafíos que deben ser abordados, uno de ellos es la evaluación de resultados cosméticos, ya que debido a las

distintas características de presentación de la enfermedad, un pobre resultado cosmético podría ocurrir debido a la posición del tumor lo cual no significa que la técnica no logra buenos resultados en términos generales. En Latinoamérica existen algunas experiencias reportadas, como las del grupo Venezolano del Instituto Oncológico "Dr. Miguel Pérez Carreño", que describe como única complicación posoperatoria inmediata, la necrosis del colgajo.<sup>26</sup>

Los cirujanos de mama, al igual que todos los profesionales dedicados a la oncología, tienen la obligación de ofrecer al paciente, no sólo las mejores alternativas terapéuticas, sino también los mejores y más impecables procedimientos que repercutirán en su calidad de vida. Muchos de los casos de pacientes candidatos a cirugía oncoplástica de la mama tienen radioterapia previa o enfermedad localmente avanzada, por lo cual es importante la experiencia del cirujano para manejar estos casos. Otro punto en el que debe trabajar es en la realización de estudios prospectivos que involucren a profesionales de las distintas disciplinas de la oncología. Un metaanálisis realizado por **Haloua et al. (2013)** que evaluó 2090 resúmenes de estudios sobre cirugía oncoplástica de la mama, determinó que existen muchos estudios sin el suficiente poder estadístico sugiriendo que se necesitarían estudios prospectivos randomizados<sup>27</sup>, mientras que por otro lado, una revisión sistemática de **Shaverien et al. (2013)**, muestra que las características de tratamiento con radioterapia están sub-representadas en estos estudios<sup>28</sup>, lo que señala la necesidad de involucrar a otros especialistas.

La cirugía oncoplástica deberá con el tiempo, formar parte del entrenamiento del cirujano de mama<sup>29,30</sup>, ya que su demanda se irá incrementando paulatinamente en nuestro país. En el futuro, la percepción de los pacientes de un buen cirujano de mama, no sólo se basará en que proporcione un buen manejo de la enfermedad, sino en que minimice la desfiguración física mejorando la calidad de vida de sus pacientes.<sup>31</sup>

En conclusión, la cirugía oncoplástica es un procedimiento quirúrgico viable en las principales Instituciones dedicadas en el país a la cirugía de mama; es un método seguro que puede realizarse en forma ambulatoria, se obtiene una mayor resección de volumen de tejido comparado con la cuadrantectomía y estéticamente ha demostrado superioridad frente a la mayoría de casos de cuadrantectomía.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer-Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, con acceso en el 12/Dic/2013.
2. Hoelder S, Clarke PA, Workman P. Discovery of small molecule cancer drugs: successes, challenges and opportunities. *Mol Oncol* 2012;6:155-76.
3. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
4. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1227-32.
5. Rietjens M, Urban CA, Rey PC, et al. Long-term oncological results of breast conservative treatment with oncoplastic surgery. *Breast* 2007;16:387-95.
6. Hamdi M. Oncoplastic and reconstructive surgery of the breast. *Breast*. 2013 Aug;22 Suppl 2:S100-5.
7. Association of Breast Surgery at BASO; Association of Breast Surgery at BAPRAS; Training Interface Group in Breast Surgery, Baildam A, et al. Oncoplastic breast surgery—a guide to good practice. *Eur J Surg Oncol* 2007;33 (S1):S1-23.
8. Urban C, Lima R, Schunemann E, et al. Oncoplastic principles in breast conserving surgery. *Breast* 2011;20(S3):S92-5.
9. Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW. Comparison of psychological aspects and patient satisfaction following breast conserving surgery, simple mastectomy and breast reconstruction. *Eur J Cancer* 2000;36:1938-43.
10. 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.
11. DECRETO SUPREMO N° 009—2012- S. Declaran de interés nacional la Atención Integral del Cáncer y Mejoramiento del Acceso a los Servicios Oncológicos en el Perú [ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2012/DS009\\_2012\\_SA\\_EP.pdf](ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2012/DS009_2012_SA_EP.pdf).
12. Clough KB, Cuminet J, Fitoussia A, et al. Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. *Ann Plast Surg* 1998;41:471-481.
13. Maguire PD, Adams A, Nichols MA. Oncoplastic Surgery and Radiation Therapy for Breast Conservation: Early Outcomes. *Am J Clin Oncol*. 2013. En prensa.
14. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, et al. Oncoplastic techniques allow for extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg* 2003;237:26-34.
15. Losken A, Styblo TM, Carlson GW, et al. Management algorithm and outcomes evaluation of partial mastectomy defects treated using reduction or mastopexy techniques. *Ann Plast Surg* 2007;59:235-42.
16. Munhoz AM, Montag E, Arruda E, et al. Assessment of immediate conservative breast surgery reconstruction: a classification system of defects revised and an algorithm for selecting the appropriate technique. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:716-27.
17. Fitoussi AD, Berry MG, Fam'a F, et al. Oncoplastic breast surgery for cancer: analysis of 540 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:454-62.
18. Silverstein MJ. How I Do It: Oncoplastic Breast-Conservation Surgery. *Ann Surg Oncol* 2010;17:S242-S244
19. Giacalone PL, Roger P, Dubon O, et al. Comparative study of the accuracy of breast resection in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:605-14.
20. Meretoja TJ, Svarvar C, Jahkola TA. Outcome of oncoplastic breast surgery in 90 prospective patients. *Am J Surg*. 2010;200:224-8.
21. McCulley S, Macmillan R. Therapeutic mammoplasty—analysis of 50 consecutive cases. *Br J Plast Surg* 2005;58:902-7.

22. Caruso F, Catanuto G, De Meo L, *et al.* Outcomes of bilateral mastectomy for early stage breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008;34: 1143–7.
23. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, *et al.* Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259-65.
24. Kahn J, Barrett S, Forte C, *et al.* Oncoplastic breast conservation does not lead to a delay in the commencement of adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:887-91.
25. Mazouni C, Naveau A, Kane A, *et al.* The role of Oncoplastic Breast Surgery in the management of breast cancer treated with primary chemotherapy. *Breast*. 2013 Dec;22(6):1189-93.
26. Fernández A, Aguilar D, Gutiérrez N, *et al.* Experiencia en cirugía oncológica: en cáncer de mama. *Rev Venez Oncol* 2010;22:169-173.
27. Haloua MH, Krekel NM, Winters HA, *et al.* A systematic review of oncoplastic breast-conserving surgery: current weaknesses and future prospects. *Ann Surg* 2013;257:609-20.
28. Schaverien MV, Stallard S, Dodwell D, *et al.* Use of boost radiotherapy in oncoplastic breast-conserving surgery - a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1179-85.
29. Cataliotti L, De Wolf C, Holland R, Marotti L, *et al.* EUSOMA. Guidelines on the standards for the training of specialised health professionals dealing with breast cancer. *Eur J Cancer* 2007;43:660-75.
30. Sclafani LM, Bleznak A, Kelly T, *et al.* Training a new generation of breast surgeons: are we succeeding? *Ann Surg Oncol* 2012;19:1856-61.
31. Shaterian A, Saba SC, Yee B, *et al.* Single dual-trained surgeon for breast care leads to higher reconstruction rates after mastectomy. *World J Surg*. 2013;37:2600-6.

#### **Financiamiento**

El presente trabajo de investigación fue financiado por los autores.

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

## **Factores pronósticos en cáncer de mama, estadio clínico temprano (I-IIa) sometidos a cirugía como tratamiento de inicio**

Prognostic factors in breast cancer patients in early stages (I - IIa) that underwent surgery as initial therapy

**Marcia Carrasco<sup>1,2</sup>, Henry Gómez<sup>3</sup> y Carlos Vigil<sup>2</sup>**

### RESUMEN

El cáncer de mama lidera las causas de muerte por cáncer en mujeres peruanas. Mientras los programas de control de cáncer se enfocan en incrementar el diagnóstico de estadios tempranos, es importante conocer bien los factores de pronóstico en este grupo de pacientes. El objetivo de este estudio fue Identificar factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama en estadios clínicos tempranos (I-IIA) sometidas a cirugía como tratamiento de inicio. Se realizó un estudio observacional descriptivo de una serie de casos retrospectiva de pacientes diagnosticados con cáncer de mama es estadios I-IIA entre enero del 2000 hasta diciembre de 2005. Se incluyeron 952 pacientes. Se identificó el tamaño del tumor, número de ganglios comprometidos, estadio patológico, receptor de estrógeno, tipo de cirugía y a la hormonoterapia como factores pronósticos de sobrevida libre de recurrencia a distancia; mientras que para la sobrevida global las variables fueron la edad, el estadio T patológico, el tamaño del tumor, el número de ganglios comprometidos, el estadio patológico, los receptores de estrógeno y progesterona, el fenotipo y la hormonoterapia. El análisis multivariado mostró que los factores de pronóstico independientes para la sobrevida libre de recurrencia a distancia fueron el estadio T patológico (HR=1,51, para T2, comparado a T1), y el estadio N patológico (HR=1,82, para N2, comparado a N1), mientras que para la sobrevida global fueron la edad (HR=4,14, para  $\geq 70$  años, comparado a  $< 50$ ), el estadio T patológico (HR=1,74, para T2, comparado a T1), estadio N patológico (HR=1,93, para N1, comparado a N0). En conclusión, la edad, estadios patológicos T y N, fueron los factores de pronóstico más importantes.

### ABSTRACT

Breast cancer is the leading cause of cancer death in Peruvian women and while the cancer control programs focus on increasing the diagnosis of early stages, it is important to know prognostic factors in this subgroup of patients. The aim of this study was to identify prognostic factors in patients with breast cancer in early clinical stages patients (I-IIA) with surgery as first treatment. We conducted a descriptive study of retrospective case series of patients diagnosed with breast cancer stages I-IIA is from January 2000 to December 2005 in the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. During the study period 952 patients met eligibility criteria and were included in the study. The tumor size, number of involved nodes, pathological stage, estrogen receptor, the type of surgery and hormone therapy were identified predictors of recurrence-free survival at a distance, while for overall survival, variables were age at diagnostic, the pathological T stage, tumor size, number of involved nodes, pathological stage, estrogen receptor and progesterone status and the hormone phenotype. Multivariate analysis showed that independent prognostic factors for recurrence-free survival were pathological T stage (HR = 1.51, for T2, compared to T1), and pathologic N stage (HR = 1.82, for N2, compared to N1), whereas for overall survival were age at diagnosis (HR = 4.14, for  $\geq 70$  years, compared to  $< 50$ ), pathological T stage (HR = 1.74, for T2, compared to T1), pathologic N stage (HR = 1.93 for N1, compared to N0). In conclusion, age, pathologic T and N stages were the most important prognostic factors.

**Palabras clave:** *Cáncer de Mama Temprano, Factores de Pronóstico, Sobrevida Libre de Recurrencia a Distancia, Sobrevida Global.* **Keywords:** *Early Breast Cancer, Prognostic Factors, Distant Recurrence Free Survival, Overall Survival.*

#### Afiliaciones:

- 1, Departamento de Cirugía oncológica, Hospital Nacional Santa Rosa.
- 2, Unidad de Mama, Oncosalud - AUNA.
- 3, Departamento de Medicina, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

#### Autor para correspondencia:

Marcia Carrasco Collantes  
Departamento de Cirugía oncológica, Hospital Nacional Santa Rosa.  
Av. Bolívar s/n Cuadra 8  
Lima 41 – Perú  
Teléfono: ++511 6158200  
Email: marcia.carrascocollantes@gmail.com

Recibido el 10 de Octubre de 2013  
Aceptado para publicación el 19 de Noviembre de 2013

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama en el Perú tiene una incidencia de 34 casos nuevos al año por cada 100 mil mujeres, esto representa unos 4300 casos nuevos de cáncer al año. La mortalidad por esta enfermedad es de 10,8 por cada 100 mil mujeres cada año, es decir 1400 mujeres mueren cada año por esta enfermedad.<sup>1</sup> Los factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama en mujeres jóvenes incluyen mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, uso de anticonceptivos y raza negra.<sup>2</sup>

Los avances en los tratamientos adyuvantes y el incremento de la detección temprana, han permitido diagnosticar la enfermedad en estadios tempranos, mejorando así sus tasas de supervivencia.<sup>3</sup>

La biología del cáncer de mama fue inicialmente mal comprendida. William Stewart Halsted, propuso que el cáncer de mama se diseminaba de un modo organizado por la piel y los ganglios linfáticos y que en un estadio posterior, por vía hemática a los órganos. No obstante la observación de que el 30% de los casos ganglio negativos desarrollaba metástasis a distancia, debilitó la teoría.<sup>4</sup> La necesidad de discriminar pacientes de distinto riesgo hizo que se evaluaran las diferentes características clínicas y patológicas que pudieran estar relacionadas con la supervivencia o con la respuesta a la terapia adyuvante, introducida posteriormente.

Entre los factores de pronóstico ampliamente caracterizados en enfermedad temprana se encuentran el estado de los ganglios linfáticos axilares, pues se ha descrito una relación directa entre el número de nódulos axilares comprometidos y el riesgo de recurrencia a distancia.<sup>5,6</sup> La supervivencia a 5 años en pacientes sin compromiso ganglionar es del 82,8% comparado al 73% para pacientes con 1-3 ganglios positivos, 45,7% para 4-12 ganglios positivos y del 28,4% para pacientes con más de 13 ganglios positivos.<sup>7</sup> Otro factor pronóstico muy bien estudiado es el tamaño del tumor, mientras que las pacientes con tumores <1 cm tienen una supervivencia global (SG) de casi el 99% comparado al 89% y 86% en pacientes con tumores entre 1-3 cm y 3-5 cm respectivamente.<sup>8</sup> El grado tumoral es otra variable relacionada al pronóstico y mientras más indiferenciado sea el tumor, el pronóstico es más desfavorable.<sup>9</sup>

Mientras que los anteriores factores pronósticos son colectados a partir de la información clínico patológica simple, con el tiempo, se incluyó al manejo rutinario el análisis por inmunohistoquímica (IHQ) de marcadores como el receptor de estrógeno (RE), el receptor de progesterona (RP) y el HER2.

El valor independiente de los receptores hormonales

fue descrito en el estudio clínico NSABP B-06 realizado en cáncer de mama temprano y que comparó la mastectomía, lumpectomía sola y la lumpectomía seguida de radioterapia en pacientes sin tratamiento sistémico adyuvante, describiéndose una SG a 5 años del 92% y 82% para pacientes RE+ y RE- respectivamente y una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años del 74% y 66% para pacientes RE+ y RE- respectivamente.<sup>10</sup>

El receptor HER2 también ha sido extensamente caracterizado y su sobreexpresión correlacionada con un pronóstico pobre en términos de mortalidad y recurrencia. La sobreexpresión de HER2 se produce en alrededor del 30% de los tumores de mama.<sup>11</sup> Actualmente, la introducción de la terapia blanco con trastuzumab y/o lapatinib ha mejorado el pronóstico de este tipo de pacientes.<sup>12,13</sup>

Otro marcador extensamente evaluado y con un mayor empleo es el Ki-67, una proteína nuclear que indica proliferación celular. Adicionalmente a su capacidad para identificar tumores más agresivos, Ki-67 puede discriminar entre tumores luminal A y luminal B de una manera muy similar al usado en el PAM50.<sup>14</sup>

Finalmente, el factor pronóstico y predictivo que ha comenzado a tener una mayor relevancia, desde su descubrimiento a inicios de la década pasada, es el subtipo molecular.<sup>15</sup> Sin embargo, el uso de éste en la rutina es muy complejo debido a la técnica empleada y se ha logrado elaborar un sustituto del mismo mediante la simple combinación de los RE, RP y HER2, logrando identificar subgrupos de diferente pronóstico.<sup>16</sup>

En el Perú, se ha descrito la distribución de los subtipos de cáncer de mama, encontrándose una epidemiología muy diferente a otras razas, como la caucásica y una alta frecuencia de casos triple negativo<sup>17</sup>; sin embargo no se describió el valor pronóstico de los subtipos en los estadios I-IIA.

Los resultados obtenidos de este estudio nos permitirán identificar variables a ser tomadas en cuenta y que permitan estratificar pacientes en un grupo que es considerado generalmente como de buen pronóstico (estadios I-IIA); además, describir cuáles fueron los tipos de cirugía más frecuente en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2000-2005, un período donde el manejo del cáncer de mama tuvo importantes cambios, entre la cirugía radical y conservadora.

El objetivo de este estudio fue identificar factores pronósticos en pacientes con cáncer de mama en estadios clínicos tempranos (I-IIA) sometidas con cirugía como tratamiento de inicio.

## MÉTODOS

## Diseño del estudio

El estudio fue de tipo observacional descriptivo de una serie de casos retrospectiva. Se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama en estadios clínicos I-IIA, que fueron sometidas a cirugía como tratamiento de inicio (2000 – 2005) con estado conocido del RE, RP y HER2, y que no hayan recibido terapia anti-HER2 (trastuzumab o lapatinib). La colección de datos se realizó a partir de las historias clínicas.

Para el seguimiento de los pacientes, se recomendó un control cada cuatro meses con reevaluaciones anuales los primeros dos años y luego cada 6 meses. Durante la actualización del registro de datos de los pacientes, se revisaron las historias clínicas consignando las fechas de visita, se realizaron llamadas telefónicas para conocer el estado de los pacientes que dejaron de acudir a la consulta periódica. Dentro del plan de análisis se realizó una descripción de las principales variables clínico-patológicas.

Mediante el análisis estadístico se buscó la asociación entre las variables clínico patológicas y el subtipo (test de Chi-cuadrado). La sobrevida global se calculó mediante el método de Kaplan-Meier. Las diferencias en la sobrevida entre los subtipos, tipo de cirugía u otras variables fueron realizadas mediante la prueba de logrank o Breslow según fue necesario. Los análisis univariados y multivariados se realizaron usando la regresión de Cox y se calcularon los riesgos (*hazard ratios*) de recurrencia y muerte para cada subtipo (significancia estadística  $P < 0,05$ ).

## Consideraciones éticas

El presente trabajo de investigación es de tipo analítico retrospectivo, no experimental, por lo que se considera que no tiene mayor relevancia ética salvo la confidencialidad de los datos obtenidos de las historias clínicas.

## RESULTADOS

Se incluyeron 952 pacientes (enero 2000—diciembre 2005). La edad de los pacientes estuvo entre los 23 a 89 años, con una mediana de 51 años. El 45,3% (431) de los pacientes fueron <50 años y el 43,3% (413) fueron premenopáusicas.

Con respecto a las características patológicas del tumor, se observó que el 50% (476) tuvo estadio patológico T1, el 49,9% (475) T2 y un paciente fue Tx. El 50,1% (477) correspondió a tumores  $\leq 2$  cm y el 49,9% (475) presentó tumores  $> 2$  cm. El 85,5% (817) fueron N0 y el 14,2% (135) fueron N1. El 85,8% (817) no presentó ganglios

comprometidos, el 12,5% (119) de 1-2 ganglios comprometidos, el 1,7% en 3 ganglios. El 2,2% (21) presentó extensión extracapsular y el 7,8% (74) presentó multicentricidad. El 35,8% (341) tuvo estadio patológico I y el 63,2% (611) estadio Ila. El 92,3% (879) presentó subtipo histológico ductal. El 15,8% (152) presentó grado histológico I, el 51,9% (368) grado II, y el 32% (305) grado III.

Tabla 1. Características generales

Características	n (%)
<b>Edad</b>	
Mediana (rango)	51 [23-89]
< 50 años	431 (45,3)
50 – 69 años	421 (44,2)
$\geq 70$ años	100 (10,5)
<b>Estado menopáusico</b>	
Pre menopáusica	413 (43,4)
Post menopáusica	539 (56,6)
<b>T patológico</b>	
Tx	1
T1	476 (50,0)
T2	475 (49,9)
<b>T Tumor</b>	
$\leq 2,0$ cm	477 (50,1)
$> 2,0$ cm	475 (49,9)
<b>N Patológico</b>	
N0	817 (85,8)
N1	135 (14,2)
<b>N patológico</b>	
0 ganglios	817 (85,8)
1-2 ganglios	119 (12,5)
3 ganglios	16 (1,7)
<b>Ext. Extracapsular</b>	
No	931 (97,8)
Si	21 (2,2)
<b>Multicentricidad</b>	
No	878 (92,2)
Si	74 (7,8)
<b>Estadio Patológico</b>	
Estadio I	341 (35,8)
Estadio Ila	611 (63,2)
<b>Tipo Histológico</b>	
Ductal	879 (92,3)
Lobulillar	57 (6,0)
Medular	1 (0,1)
Coloide	1 (0,1)
Mixto	14 (1,5)
<b>Grado Histológico</b>	
Grado I	126 (15,8)
Grado II	368 (51,9)
Grado III	305 (32,0)
Desconocido	153
<b>RE</b>	
Negativo	341 (35,8)
Positivo	611 (64,2)
<b>RP</b>	
Negativo	453 (47,6)
Positivo	499 (52,4)
<b>HER2</b>	
Negativo	772 (81,1)
Positivo	180 (18,9)
<b>Fenotipo</b>	
Luminal A	547 (57,5)
Luminal B	90 (9,5)
HER2	90 (9,5)
Triple Negativo	225 (23,6)

El 64,2% (611) presentó expresión del RE, el 52,4% (499) del RP y el 18,9% (180) de HER2. Con respecto al fenotipo de cáncer de mama (sustituto por IHQ de los subtipos moleculares), se observó que el 57,5% (547) fue luminal A, el 9,5% (90) luminal B y el 23,6% (225) triple negativo (**tabla 1**).

Con respecto al tratamiento, el 75,3% (717) de las pacientes fue sometido a cirugía radical, mientras que el 24,7% (235) fue sometido a cirugía de conservación. Con respecto al tratamiento adyuvante, el 61,2% (583) recibió quimioterapia (QT), el 69,3% (660) fue sometido a hormonoterapia (HT) y el 27,4% (261) recibió radioterapia (RT). Las características de las combinaciones de tratamiento se encuentran resumidas en la Tabla 2.

Durante el periodo de estudio 177 pacientes (18,6%) presentaron recurrencia (**tabla 2**).

La mediana del tiempo de seguimiento fue 6,26 años. Debido a que la mediana no fue alcanzada, se reportan tasas de supervivencia libre de recurrencia a distancia (SLRD) y de supervivencia global (SG), ambos a los 8 años.

La SLRD a los 8 años para todos los pacientes fue del 78,7%. Las variables que influyeron significativamente en la sobrevida fueron el estadio T patológico (80,2% vs 73%, para T1 vs T2, respectivamente;  $P=0,035$ ); el tamaño del tumor (80% vs 73%, para  $\leq 2$  cm vs  $>2$  cm, respectivamente;  $P=0,042$ ), el número de ganglios con metástasis (77% vs 74,6% vs 48,2% para 0 ganglios vs 1-2 ganglios vs 3 ganglios;  $P=0,005$ ); estadio patológico (83,5% vs 72,5% para Estadio I vs Estadio IIa, respectivamente;  $P=0,001$ ); estado del receptor de estrógeno (69,4% vs 80,6% para negativo vs positivo, respectivamente;  $P=0,005$ ); tipo de cirugía (75% vs 80% para radical vs conservadora, respectivamente;  $P=0,047$ ) y tratamiento con HT (70,9% vs 78,5% para No vs Si, respectivamente;  $P=0,03$ ) (**tabla 3**).

Noventa y nueve muertes fueron registradas durante el periodo de estudio, la sobrevida global a 8 años fue del 85,5%. Las variables estadísticamente relacionadas con la SG fueron la edad (90,9% vs 0,2% vs 66,2% para  $<50$  años vs 50-69 años vs  $\geq 70$  años, respectivamente;  $P<0,001$ ); el estadio T patológico (87,2% vs 83,7%, para T1 vs T2, respectivamente;  $P=0,001$ ); el tamaño del tumor (87,2% vs 83,7%, para  $\leq 2$  cm vs  $>2$  cm respectivamente;  $P=0,001$ ); el número de ganglios con metástasis (86,2% vs 82% vs 68,9% para 0 ganglios vs 1-2 ganglios vs 3 ganglios;  $P=0,023$ ); estadio patológico (89,9% vs 83,1% para estadios I vs IIa respectivamente;  $P=0,007$ ); estado del RE (80% vs 88,7% para negativo vs positivo

**Tabla 2.** Características sobre el tratamiento y los lugares de recurrencia

Tratamiento	n (%)
<b>Tipo de Cirugía</b>	
C. Radical	717 (75,3)
C. Conservadora	235 (24,7)
<b>QT</b>	
No	369 (38,8)
Si	583 (61,2)
<b>HT</b>	
No	292 (30,7)
Si	660 (69,3)
<b>RT</b>	
No	691 (72,6)
Si	261 (27,4)
<b>Tipo de combinación</b>	
Solo QT	199 (20,9)
QT-HT	224 (23,5)
QT-RT	80 (8,4)
HT	268 (28,2)
HT-RT	88 (9,2)
RT	13 (1,4)
QT-HT-RT	80 (8,4)
<b>Lugar de recurrencia</b>	
Hueso	41 (4,3)
Pulmón	31 (3,3)
Hígado	21 (2,2)
Cerebro	12 (1,3)
Ganglios	8 (0,8)
Pleura	7 (0,7)
2 sitios o más	57 (5,3)

respectivamente;  $P=0,002$ ) estado del RP (81,3% vs 89,4% para negativo vs positivo respectivamente;  $P=0,015$ ); fenotipo (87,7% vs 89,1% vs 80% vs 80,7% para luminal A, luminal B, Her-2 y triple negativo respectivamente;  $P=0,022$ ) y tratamiento con HT (82,3% vs 86,9% para No vs Si respectivamente;  $P=0,03$ ) (**tabla 3**).

En el análisis multivariado, la regresión de Cox mostró que las variables pronósticas independientes para sobrevida libre de recurrencia a distancia fueron T patológico, con un HR=1,51 (IC95%:1,040 – 2,178;  $P=0,03$ ) para T2, comparado a T1 y el estadio N patológico, con un HR=1,82 (IC95%: 1,143-2,911;  $P=0,012$ ) para N1 comparado a N0. (**tabla 4**).

Las variables pronósticas independientes para la sobrevida global fueron la edad HR=1,32 (IC95%: 0,985-1,912) y 4,14 (IC95%: 1,292-3,266), para 50-69 años y  $\geq 70$  años, respectivamente comparados a  $<50$  años ( $P<0,001$ ); el estadio T patológico, con un HR=1,74 (IC95%:1,069 – 2,828;  $P=0,026$ ) para T2, comparado a T1; y el estadio N patológico, con un HR=2 (IC95%:1,060 – 3,806;  $P=0,026$ ) para N1, comparado a N0 (**tabla 5**).

Tabla 3. Análisis Univariado para SLRD\* y SG\*\*

Características	Análisis univariado			
	SLRD (%)	p	SG (%)	p
Todos los pacientes	78,7		85,5	
<b>Edad</b>		0,09		<0,001
< 50 años	79,7		90,9	
50 – 69 años	76,6		84,2	
≥ 70 años	60,5		66,2	
<b>Estado menopáusico</b>		0,303		0,135
Pre menopáusica	79,3		90,5	
Post menopáusica	73,8		81,3	
<b>T patológico</b>		<b>0,035</b>		<b>0,001</b>
T1	80,2		87,2	
T2	73,0		83,7	
<b>T Tumor</b>		<b>0,042</b>		<b>0,001</b>
≤ 2.0 cm	80,1		87,2	
>2.0 cm	73,0		83,7	
<b>N Patológico</b>		0,137		0,595
N0	77,1		86,2	
N1	71,6		80,5	
<b>N patológico</b>		<b>0,005</b>		<b>0,023</b>
0 ganglios	77,1		86,2	
1-2 ganglios	74,6		82,0	
3 ganglios	48,2		68,9	
<b>Ext. Extracapsular</b>		0,821		0,142
No	76,3		100,0	
Si	75,6		85,2	
<b>Multicentricidad</b>		0,082		0,363
No	76,7		85,5	
Si	70,5		85,2	
<b>Estadio Patológico</b>		<b>0,001</b>		<b>0,007</b>
Estadio I	83,5		89,9	
Estadio IIa	72,5		83,1	
<b>Tipo Histológico</b>		0,189		0,348
Ductal	75,7		85,3	
Lobulillar	86,4		88,3	
<b>Grado Histológico</b>		0,118		0,297
Grado I	80,5		90,2	
Grado II	79,0		86,1	
Grado III	67,9		81,0	
<b>RE</b>		<b>0,005</b>		<b>0,002</b>
Negativo	69,4		80,0	
Positivo	80,6		88,7	
<b>RP</b>		0,085		<b>0,015</b>
Negativo	72,6		81,3	
Positivo	79,6		89,4	
<b>HER2</b>		0,569		0,972
Negativo	77,5		85,4	
Positivo	73,8		85,5	
<b>Fenotipo</b>		0,115		<b>0,012</b>
Luminal A	80,3		87,7	
Luminal B	78,5		89,1	
HER2	71,9		80,0	
Triple Negativo	66,3		80,7	
<b>Tipo de Cirugía</b>		<b>0,047</b>		0,078
C. Radical	75,0		84,6	
C. Conservadora	80,0		89,4	
<b>QT</b>		0,793		0,438
No	75,5		82,7	
Si	76,7		87,4	
<b>HT</b>		<b>0,03</b>		<b>0,022</b>
No	70,9		82,3	
Si	78,5		86,9	
<b>RT</b>		0,816		0,749
No	76,1		85,2	
Si	76,1		87,6	

\*SLRD, sobrevida libre de recurrencia a distancia.

\*\*SG, sobrevida global

## DISCUSIÓN

El principal objetivo de este estudio fue identificar variables de pronóstico en el cáncer de mama en estadios muy tempranos (I-IIa). Las limitaciones que tienen los estudios retrospectivos, como el poco control de los actores de confusión o sesgos, se ven controladas debido a nuestro tamaño de muestra.

La mayoría de estudios hoy en día se centran en el estudio de marcadores moleculares para la determinación del pronóstico de las pacientes. Hay muchas preguntas que surgen dentro del contexto de la historia natural del cáncer como ¿cuándo las variables moleculares se vuelven influyentes?. Es decir, un tumor que tiene muchas aberraciones genéticas que le confieren muchas ventajas biológicas como resistencia a la quimioterapia, hormonoterapia o radioterapia pero que está confinado a un área de pocos centímetros, es rescatado fácilmente por la cirugía, entonces, ¿tendrá el mismo pronóstico que una enfermedad menos agresiva?

El tratamiento adyuvante puede mejorar el pronóstico de las pacientes, mientras, es evidente que hay grupos que no se llegan a beneficiar con este tratamiento.<sup>19,20</sup>

Uno de los factores de pronóstico más conocidos es el compromiso ganglionar. En este estudio, se determinó en el análisis univariado que la significancia se encontraba estratificando a los pacientes por número de ganglios comprometidos antes que por estadio clínico.

El hecho de que el estadio N no se haya podido relacionar con la SLRD en el análisis univariado puede deberse a la distribución de variables confusoras, hecho que se corrigió al realizar el análisis multivariado, observándose que el estadio patológico N era un factor de pronóstico independiente (P=0,023). Las tasas de sobrevida libre de recurrencia a distancia a 5 años descritas por el NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) son del 82,8% para ganglios negativos, 73% para 1-3 ganglios positivos, del 45,7% para 4-12 ganglios positivos, y del 28,4% para ≥13 ganglios positivos, tasas un poco más altas que para nuestros casos.<sup>7</sup>

Otra variable que resultó estadísticamente asociada con la sobrevida libre de recurrencia a distancia fue el tamaño del tumor. Esta variable es una de las más fuertes predictoras de recurrencia, aun cuando no existe compromiso axilar. **Rosen et al. (1993)** reportaron los resultados de un estudio con 20 años de seguimiento donde se observó una tasa libre de

recurrencia del 88% para tumores  $\leq 1$  cm, 72% para tumores entre 1,1 cm - 3 cm, y 59% para tumores entre 3,1-5 cm.<sup>21</sup> En los resultados pudimos determinar que el estadio tumoral, además, estuvo asociado con la sobrevida global. Un hallazgo en el presente trabajo, que resulta interesante, es, que el fenotipo de cáncer de mama no fue variable independiente de pronóstico en términos de sobrevida libre de recurrencia a distancia, pero si para sobrevida global.

El análisis multivariado incluyó cada marcador individualmente y demostró la utilidad del receptor de estrógeno como marcador de pronóstico, obviamente influenciado por la hormonoterapia. Algunos estudios han descrito que el fenotipo puede influir en el pronóstico de los pacientes con cánceres tempranos<sup>23</sup> pero, en el presente trabajo, el inmunofenotipo no ha sido un factor pronóstico determinante en la SLRD y la SG, como, se demuestra en el análisis multivariado, donde los RE y RP, no dan diferencia significativa, en el aumento o disminución de la sobrevida global, ni de la sobrevida libre de recurrencia a distancia.

A pesar de que la edad, no fue un factor asociado con la sobrevida libre de recurrencia a distancia, se observó que estuvo asociado a la sobrevida global, donde las pacientes con mayor edad tenían más riesgo de muerte. A comparación de lo descrito en la literatura donde el cáncer de mama en mujeres jóvenes es de peor pronóstico<sup>23</sup>, en nuestra población, al igual que lo que se demostró con RE, PR y HER2, las variables biológicas intrínsecas parecen no estar ligadas al riesgo de recurrencia a distancia.

**Tabla 4.** Análisis Multivariado para la Sobrevida libre de recurrencia a distancia (SLRD)

Características	HR	IC95%	P
<b>T patológico</b>			<b>0,03</b>
T1	Referencia		
T2	1,51	1,040-2,178	
<b>N patológico</b>			<b>0,012</b>
N0	Referencia		
N1	1,82	1,143-2,911	
<b>RE</b>			0,084
Negativo	Referencia	0,397-1,060	
Positivo	0,68		
<b>Tipo de Cirugía</b>			0,229
C. Radical	Referencia		
C. Conservadora	1,29	0,852-1,951	
<b>HT</b>			0,826
No	Referencia		
Si	1,06	0,636-1,763	

**Tabla 5.** Análisis Multivariado para la Sobrevida global (SG).

Características	HR	IC95%	P
<b>Edad (Intervalos)</b>			<b>&lt;0,001</b>
< 50 años	Referencia		
50 – 69 años	1,32	0,821-2,087	
$\geq 70$ años	4,14	1.292-3.266	
<b>T patológico</b>			<b>0,026</b>
T1	Referencia		
T2	1,74	1,069-2,828	
<b>N patológico</b>			<b>0,023</b>
N0	Referencia		
N1	1,93	1,212-3,069	
<b>RE</b>			0,128
Negativo	Referencia		
Positivo	0,63	0,288-1,170	
<b>RP</b>			0,744
Negativo	Referencia		
Positivo	0,91	0,497-1,647	
<b>HT</b>			0,609
No	Referencia		
Si	0,84	0,429-1,641	

El mayor riesgo de muerte en mujeres mayores de 70 años podría explicarse debido a la alta incidencia de morbilidades concomitantes que caracterizan a este grupo de pacientes.

Los hallazgos del presente trabajo, son importantes desde diversas perspectivas. Nos muestran que a pesar de que los estadios I-IIA son considerados como un grupo de muy buen pronóstico, los resultados permiten identificar al tamaño tumoral (T) y al estadio ganglionar (N), como los factores más importantes para definir el pronóstico de SLRD y SG en pacientes con éstos estadios.

Al realizar el análisis univariado, comparando tipos de cirugía, se obtuvo que las pacientes sometidas a cirugía conservadora, tuvieron mayor sobrevida libre de recurrencia a distancia, que las sometidas a cirugía radical, todo esto, debido a que probablemente el tamaño del tumor se convirtió en un factor confusor (este influyó en la decisión para realizar uno u otro tipo de cirugía), por lo que, al realizar el análisis multivariado, no arrojó diferencia significativa, ni en sobrevida global, ni en sobrevida libre de recurrencia.

Los estadios clínicos de presentación del cáncer de mama, en nuestro medio, están sufriendo una transición, pues, podemos observar que la mayoría de pacientes tienen estadios clínicos I y II, 13,9% y 49,9%, respectivamente, constituyendo el grupo de presentación más frecuente.<sup>17</sup> En el presente

trabajo, se ha determinado que las pacientes con cáncer de mama EC I y IIa, se presentan en su mayoría, entre < 50 años (45,3%) y 50 – 69 años (44,2%).

En conclusión, al ser el tamaño patológico (T) y el número de ganglios comprometidos (N), los dos únicos factores que fueron significativos para determinar la sobrevida libre de recurrencia a distancia (SLRD) y la sobrevida global (SG) en pacientes con cáncer de mama EC I y IIa, podemos concluir, que las variables de extensión de enfermedad, fueron más importantes, que las variables intrínsecas a la biología del tumor (GH, estatus hormonal, inmunofenotipo). A diferencia, de encontrar enfermedad en estadios más avanzados, donde estas variables, si juegan un rol fundamental en la determinación de la SG y la SLRD; al tratarse de estadios tempranos, la cirugía ofrece el control de la enfermedad, siendo entonces más importante, valorar nuestras variables de extensión de enfermedad, como son el tamaño tumoral y el número de ganglios comprometidos, para establecer el pronóstico.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Stanley Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer-Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, revisado el 2/abril/2013.
2. Axelrod D, Smith J, Komreich D, et al. Breast cancer in young women. *J Am Coll Surg* 2008;206:1193-203.
3. Mettlin C. Global breast cancer mortality statistics. *CA Cancer J Clin* 1999;49:138-144.
4. Fisher B, Gebhardt MC. The evolution of breast cancer surgery: past, present, and future. *Semin Oncol* 1978;5:385-394.
5. Saez RA, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1989;5:102-110.
6. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R, et al. Breast cancer in the medial half; results of the 1978 national survey of the American College of Surgeons. *Cancer* 1983;51:1333-1338.
7. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL et al. Relation of the number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983;52:1551-1557.
8. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-187.
9. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S et al. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom
10. Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 1989;64:1914-1921.
11. Fisher B, Redmond C, Fisher ER et al. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node-negative breast cancer patients. Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J Clin Oncol* 1988;6:1076-1087.
12. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-182.
13. Arteaga CL, Sliwkowski MX, Osborne CK, et al. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol* 2011 29;9:16-32.
14. Saini KS, Azim HA Jr, Metzger-Filho O, et al. Beyond trastuzumab: new treatment options for HER2-positive breast cancer. *Breast* 2011;20 S3:S20-7.
15. Cheang MC, ChiaSK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 736-50.
16. Perou CM, Sørlie T, EisenMB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-52.
17. 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.
18. 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.
19. Ellis IO, Schnitt SJ, Sastre-Garau X, et al. Invasive breast carcinoma. En :Tavassoli FA, Devilee P Eds. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press. Lyon 2003. Páginas: 18-23.
20. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351:1451-1467.
21. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;352:930-942.
22. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, et al. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993;11:2090-2100.
23. 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*. 2006;24:5652-7.
24. Maggard MA, O'Connell JB, Lane KE, et al. Do young breast cancer patients have worse outcomes? *J Surg Res* 2003;113:109-13

#### Financiamiento

El presente trabajo de investigación fue financiado por los autores.

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

## Quimioterapia en pacientes con cáncer de vejiga avanzado o metastásico: Experiencia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Chemotherapy in patients with metastatic or advanced bladder cancer: Experience at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Zaida Morante<sup>1</sup>, Luis Mas<sup>1</sup> y Silvia Neciosup<sup>1</sup>

### RESUMEN

En nuestro país hay 600 casos nuevos de cáncer de vejiga por año, de los cuales la mitad fallece; la inclusión de quimioterapia adyuvante ha mejorado la supervivencia. El objetivo de este estudio fue describir el resultado del tratamiento del cáncer de vejiga en una cohorte de pacientes tratados con quimioterapia en el INEN. Participaron 630 pacientes diagnosticados con cáncer de vejiga entre los años 2005 a 2010, de los cuales 30 recibieron quimioterapia adyuvante. La mediana de edad fue 59,2 años y el 83,3% fue > 50 años. El 56,7% fueron varones y 37,3% mujeres. El 63,3% presentó cáncer de células transicionales de alto grado/moderadamente diferenciado, el 10% carcinoma de células transicionales de bajo grado y el 13,3% tuvo micrometástasis. El 100% recibió primera línea de quimioterapia, la más frecuente fue sales de platino más gemcitabina (50%). El 33,3% recibió radioterapia. El sitio de metástasis más frecuente fue ganglionar (46,7%) seguido de ósea (23,3%). Las medianas de seguimiento y de sobrevida global fueron 28 y 14,7 meses respectivamente (SG a 5 años 12,5%). Los factores asociados con la sobrevida global fueron el compromiso ganglionar (con compromiso, SG de 28,2 meses vs sin compromiso, SG de 5,5 meses; tasa a 5 años de 23,2% vs 16,7%; P=0,031); y el tipo de quimioterapia, mediana de SG de 29,4 meses para gemcitabina-cisplatino (tasa a 5 años de 17,5%). En conclusión, los tiempos de sobrevida observados en el estudio fueron semejantes a los reportados, el compromiso ganglionar fue un factor pronóstico para la sobrevida global y el mejor tratamiento fue la combinación de gemcitabina más cisplatino.

### ABSTRACT

There are 600 new cases of bladder cancer per year in our country, of which half dies, however the inclusion of adjuvant chemotherapy has improved survival. The aim of this study was to describe the results of bladder cancer treatment in a cohort of patients treated with chemotherapy at the INEN. Six hundred and thirty patients diagnosed with bladder cancer between 2005 to 2010 were included, of which 30 received adjuvant chemotherapy. The median age was 59.2 years and 83.3% were > 50 years. More than the fifty six percent (56.7%) of patients were male and 37.3% female; 63.3% had cancer of transitional cell high grade/ moderately differentiated, 10% had low grade transitional cell carcinoma and 13.3% had micrometastases. All patients received first-line chemotherapy, the most common was platinum salts plus gemcitabine (50%). The 33.3% of patients received radiotherapy. The most common site of metastasis was nodal (46.7%) followed by bone (23.3%). Median follow-up and overall survival were 28 and 14.7 months, respectively (5-year OS 12.5%). Factors associated with overall survival were nodal involvement (involved, OS 28.2 months vs not involved, OS 5.5 months; 5-year rate 23.2% vs 16.7%, P = 0.031) and the type of chemotherapy, median OS of 29.4 months for gemcitabine - cisplatin (5-year rate 17.5%). In conclusion, the survival times observed in this study were similar to previously reported, nodal involvement was predictive for overall survival and the best treatment factor was the combination of gemcitabine plus cisplatin.

**Palabras clave:** Cáncer de Vejiga, Sobrevida Global, Quimioterapia Adyuvante.

**Keywords:** Bladder Cancer, Overall Survival, Adjuvant Chemotherapy.

#### Afiliaciones:

1, Departamento de Oncología Médica - Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

#### Autor para correspondencia:

Zaida Morante  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas  
Av. Angamos Este 2520, Surquillo  
Lima 34 – Perú  
Teléfono: ++511 2016500 Ext. 2260  
Email: zmorante@gmail.com

Recibido el 2 de octubre de 2013  
Aceptado para publicación el 28 de noviembre de 2013

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga es una neoplasia con altas tasas de mortalidad, con una incidencia de alrededor de 400 000 casos nuevos en todo el mundo. Mientras que, en el Perú se estima que ocurren unos 600 casos nuevos cada año, de los cuales fallecen aproximadamente la mitad de los pacientes.<sup>1</sup>

Los resultados luego de un seguimiento de 10 años, han mostrado que la cirugía agresiva puede conseguir un 68% de supervivencia global (SG) a los 5 años y un 66% a los 10 años<sup>2</sup>, mientras que el rol de la quimioterapia (QT) en esta neoplasia ha sido tema de controversia. Dos meta análisis han descrito la utilidad de la QT tanto adyuvante como neoadyuvante en el manejo del cáncer de vejiga, siendo la QT basada en sales de platino, la que ha mostrado mayor eficacia.<sup>3,4</sup>

Diversos estudios han descrito la utilidad de la QT adyuvante en el cáncer de vejiga avanzado. **Stöckle et al. (1992)**, en una cohorte de 49 casos, con tumores en estadios pT3b, pT4a y/o compromiso linfático pélvico, mostró un incremento significativo en la supervivencia (P=0,0012) si se añadían 3 cursos adyuvantes de quimioterapia (con regímenes M-VAC, M-VEC).<sup>5</sup> **James et al. (2011)** mostraron que el tratamiento combinado con 5-FU – mitomicina con radioterapia, incrementa significativamente el control locoregional de la enfermedad (HR=0,68; P=0,03) sin aumento significativo de la toxicidad.<sup>6</sup>

Se ha descrito en estudios con seguimientos a largo plazo que el uso de M-VAC y GC, en primera línea de tratamiento, consigue una supervivencia prolongada de 14,8 y 13,8 meses, respectivamente, siendo los esquemas con gemcitabina los preferidos por ser menos tóxicos.<sup>7-10</sup>

Indudablemente, ha ocurrido un notable avance en la mejora de la supervivencia de los pacientes con la inclusión de la QT adyuvante en el manejo del cáncer de vejiga avanzado.

El objetivo del estudio fue describir el resultado del tratamiento del cáncer de vejiga en una cohorte de pacientes tratados con QT en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo para describir el desenlace de los pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado y metastásico tratados con QT adyuvante.

### Pacientes

Se revisó la base de datos del Departamento

de Epidemiología y Estadística del INEN para identificar pacientes con diagnóstico de cáncer de vejiga diagnosticados entre los años 2005 – 2010. Posteriormente se identificaron las historias clínicas para seleccionar pacientes que fueron sometidos a QT adyuvante. Los datos clinicopatológicos y de tratamiento fueron colectados de las historias clínicas.

### Análisis estadístico

Principalmente se realizaron estadísticas descriptivas. La SG fue estimada con el método de Kaplan-Meier y calculada desde la fecha del inicio de la QT hasta la fecha de la muerte o fecha de último seguimiento en caso que los pacientes estén vivos.

### Consideraciones éticas

El presente estudio contó con la aprobación institucional del INEN.

**Tabla 1.** Características clínicas y patológicas de los pacientes.

	Frecuencia	%
<b>Edad, años</b>		
Promedio / Rango		59,2 / [29-80]
<b>Grupos de edad</b>		
Menos de 50 años	5	16,7
50 años o más	25	83,3
<b>Sexo</b>		
Hombres	17	56,7
Mujeres	13	43,3
<b>Tumoración (cm)</b>		
Promedio / Rango		4,4 / [0,5-12]
<b>Tipo Histológico</b>		
Carcinoma de células transicionales de alto grado/moderadamente diferenciado	19	63,3
Carcinoma de células transicionales de bajo grado	3	10,0
Otros	8	26,7
<b>Sub urotelio</b>		
Infiltrado	28	93,3
No infiltrado	1	3,3
NSE	1	3,3
<b>Capa muscular</b>		
Infiltrada	23	76,7
No infiltrada	6	20
NSE	1	3,3
<b>Grasa perivesical</b>		
Infiltrada	2	6,7
No infiltrada	27	90,0
NSE	1	3,3
<b>Compromiso ganglionar</b>		
0	22	73,3
1-3	5	16,7
Más de 3	3	10,0
<b>Macrometástasis</b>		
No	25	83,3
Sí	4	13,3
NSE	1	3,3

NSE: No se especifica.

## RESULTADOS

## Pacientes

Durante el periodo propuesto para la identificación de pacientes, pudieron identificarse 630 casos de cáncer de vejiga, de los cuales, 30 tuvieron tratamiento con quimioterapia adyuvante.

## Distribución características clinicopatológicas

La mediana de edad fue de 59,2 años, con una edad mínima de 20 años y una edad máxima de 80 años. El 83,3% (25 pacientes) fue  $\geq 50$  años. Se observó una mayor proporción de hombres que mujeres (56,7% vs 43,3%, respectivamente). El promedio del tamaño tumoral fue de 4,4 cm (rango: 0,5 – 12 cm). La mayor proporción de tumores correspondió a carcinoma de células transicionales moderadamente diferenciado o de alto grado, con 19 casos (63,3%), mientras que 3 casos correspondieron a la histología de carcinoma de células transicionales de bajo grado (10%); en tanto que 8 casos (26,7%) correspondieron a otros tipos histológicos. Se observó infiltración del urotelio en 28 casos (93,3%), mientras que 23 casos presentaron la capa muscular infiltrada (76,7%), en tanto que solo dos casos (6,7%) presentaron grasa perivesical infiltrada. Cuando se evaluó el compromiso ganglionar, pudo observarse que 25 casos (83,3%) no presentaron compromiso ganglionar, mientras que 5 pacientes (16,7%) presentaron entre 1-3 ganglios comprometidos,

Tabla 2. Características del tratamiento

	Frecuencia	%
<b>Tratamiento quirúrgico</b>		
RTU de vejiga	19	63,3
Cistoprostatectomía radical	5	16,7
Cistectomía radical	2	6,7
Excenteración pélvica anterior	1	3,3
No	3	10
<b>Líneas de quimioterapia*</b>		
Primera	30	100
Segunda	5	16,7
Tercera	4	13,3
Cuarta	2	6,7
<b>Quimioterapia (Primera línea)</b>		
Sales de platino + Gemcitabina	15	50
CMV	7	23,3
Sales de platino + Paclitaxel	5	16,7
Otros	3	10
<b>Cursos de quimioterapia (Primera línea)</b>		
01 – 03	10	33,3
04 – 06	18	60
Más de 6	2	6,7
<b>Radioterapia</b>		
No	20	66,7
Sí	10	33,3

\* Número de pacientes por línea; RTU, resección transuretral; CMV, Cisplatino, Metotrexate, Vinblastina.

Tabla 3. Lugar de metástasis.

Primera recurrencia	Frecuencia	%
Ganglionar	14	46,7
Ósea	7	23,3
Pulmonar	3	10,0
Hepática	2	6,7
Cerebral	1	3,3
Peritoneal	1	3,3
Próstata	1	3,3
Vaginal	1	3,3

mientras que 3 pacientes (10%) presentaron compromiso en más de 3 ganglios.

Sólo en 4 pacientes (13,3%) se pudo observar micrometástasis (tabla 1).

## Tipos de tratamiento

Con respecto al tratamiento quirúrgico, 19 pacientes (63,3%) fueron sometidos a resección transuretral, 5 pacientes (16,7%) a cistoprostatectomía radical, 2 casos (6,7%) a cistectomía radical, un caso a exenteración pélvica anterior, mientras 3 pacientes no fueron sometidos a quimioterapia. De los 30 pacientes que recibieron quimioterapia, 5 recibieron una segunda línea de tratamiento, cuatro pacientes una tercera línea y dos pacientes una cuarta línea de tratamiento. El esquema de tratamiento más frecuente en primera línea fue de sales de platino más gemcitabina (15 casos, 50%), seguido del esquema CMV (7 casos, 23,3%), seguido de sales de platino más paclitaxel (5 casos, 16,7%), mientras que 3 pacientes (10%) recibieron otro tipo de esquemas. Los pacientes recibieron en una proporción del 33,3% (10 casos) entre 1-3 cursos de tratamiento (en primera línea), mientras que el 60% (18 casos), recibió entre 4-6 cursos, y finalmente, dos pacientes recibieron más de 6 cursos de quimioterapia en primera línea. Se observó adicionalmente, que 10 casos (33,3%) recibieron tratamiento con radioterapia (tabla 2).

## Lugar de metástasis

El primer sitio de metástasis más frecuente fue la ganglionar, observada en 14 casos (46,7%), mientras que en 7 casos se observó metástasis ósea (23,3%), en tanto que en 3 casos fue observada extensión de la enfermedad en el pulmón (10%). Otros lugares de metástasis que ocurrieron en menor proporción fue en el hígado (2 casos, 6,7%); y en un sólo caso de metástasis cerebral, peritoneal, en la próstata y en la vagina (tabla 3).

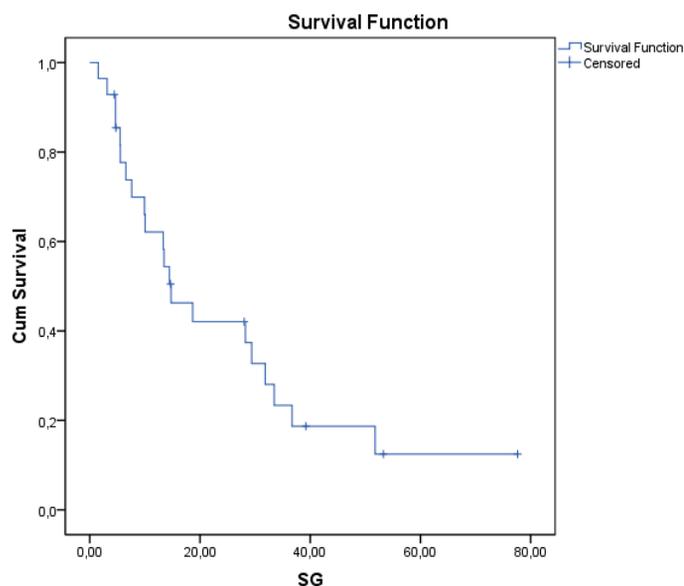


Figura 1. Sobrevida global de pacientes con vejiga con enfermedad localmente avanzada o metastásica que recibieron quimioterapia.

### Análisis de supervivencia

Con una mediana de seguimiento de 28 meses, se registraron 29 muertes durante el periodo de estudio. La mediana de sobrevida global fue de 14,7 meses (tasa de sobrevida global a 5 años del 12,5%) (figura 1). Los factores asociados con la SG fueron el compromiso ganglionar con medianas de supervivencia de 28,2 meses para aquellos sin compromiso nodal comparado a 5,5 meses con aquellos con compromiso ganglionar (tasas de SG a 5 años de 23,2% vs 16,7%;  $P=0,031$ ) (figura 2A).

Otro factor asociado fue el tipo de quimioterapia administrada (por enfermedad metastásica), observándose una mediana de sobrevida global de 29,4 meses para los pacientes tratados con el esquema gemcitabina-cisplatino, 10 meses para CMV y 3,2 meses para cisplatino más taxanos (tasas de SG a 5 años de 17,5% vs 16,7% vs 0%;  $P=0,031$ ) (figura 2B).

### DISCUSIÓN

Este trabajo fue realizado con la finalidad de poder describir el desenlace de los pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado y metastásico diagnosticados en el INEN durante los años 2005-2010.

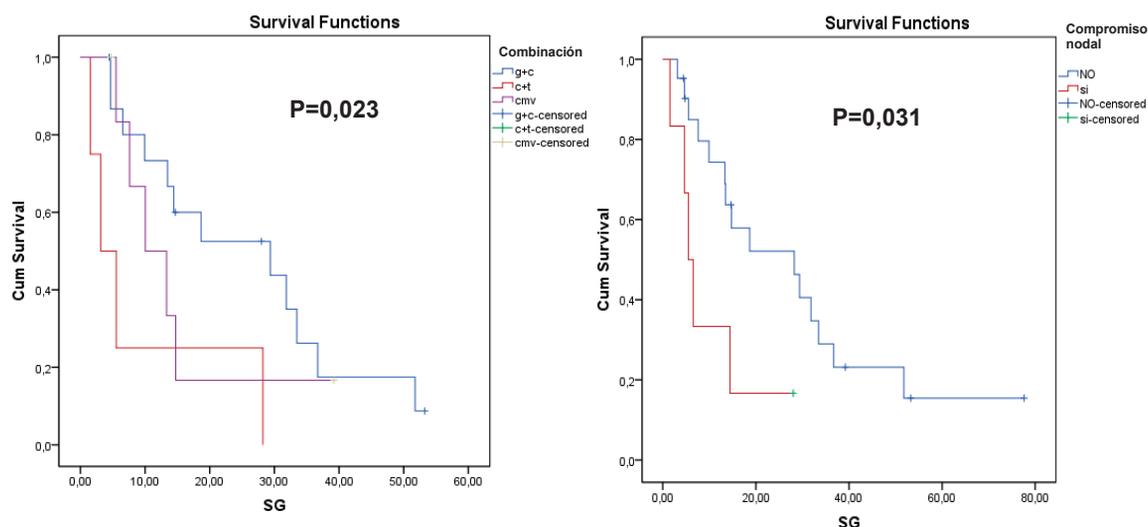
Durante la revisión de las historias clínicas se observó que sólo 30 de los 630 pacientes recibieron tratamiento con QT en adyuvancia. Una de las razones por las que tan pocos casos recibieron adyuvancia fue porque eran tumores de estadios no tempranos que recibieron otro tipo de manejo.

Con un tamaño de muestra reducido y un tiempo de seguimiento corto, este trabajo presenta la debilidad de no tener un poder estadístico suficiente como para realizar un estudio de asociación o para calcular *Hazard Ratios*, estratificando a los pacientes de acuerdo a variables clinicopatológicas.

El tratamiento del cáncer de vejiga ha cambiado durante los últimos 15 años. La guías clínicas de la National Comprehensive Cancer Network incluyen como esquemas de quimioterapia a DDMVAC (metotrexate, vinblastina, doxorubicina y cisplatino); gemcitabina - cisplatino y CMV (cisplatino, metotrexate y vinblastina).<sup>10</sup>

Las guías europeas de la Asociación Europea de Urología no recomienda el tratamiento con QT sola para la enfermedad localizada. Los esquemas de tratamientos que se sugieren, incluyen M-VAC (Metotrexate, Vinblastina, Adriamicina y Cisplatino), o GC (Gemcitabina-Cisplatino).<sup>11</sup>

En nuestros resultados observamos que se presenta casi la misma proporción de pacientes de sexo masculino y femenino, mientras que la literatura describe una mayor prevalencia de esta enfermedad en varones, principalmente porque el sexo masculino está más expuesto a factores de riesgo como el tabaquismo.<sup>11</sup> Las metástasis ganglionares constituyen los sitios más frecuentes de metástasis. En un trabajo realizado por **Shinagare et al. (2011)**, mostró un 69% de compromiso de los ganglios linfáticos y en hueso un 47% y en pulmón un 37%.<sup>13</sup> En nuestro trabajo, los sitios de metástasis más frecuentes fueron ganglionar (46,7%), ósea (23,3%) y pulmonar (10%), en tasas relativamente similares



**Figura 2. A)** Influencia de la combinación de quimioterapia en la sobrevida global en pacientes con vejiga con enfermedad localmente avanzada o metastásica que recibieron quimioterapia; (g, gemcitabina; c, cisplatino; t, taxol y cmv, cisplatino, metotrexate, vinblastina). **B)** Influencia del estado ganglionar en la sobrevida global en pacientes con vejiga con enfermedad localmente avanzada o metastásica que recibieron quimioterapia.

a lo descrito por la literatura. El compromiso ganglionar fue un fuerte predictor del pronóstico. Un estudio realizado por **Bassi et al. (1999)** mostró que el estado nodal es un factor de pronóstico independiente ( $P < 0,001$ ).<sup>14</sup>

En nuestro estudio observamos similares tasas de supervivencia global a las descritas por **Von der Maase et al. (2000)**, para el esquema gemcitabina más cisplatino, siendo superiores a MVAC y a regímenes con cisplatinos más taxanos.<sup>7</sup>

Aunque nuestro trabajo no presentó un seguimiento largo, se observó un 87,8% de supervivencia global al año. Esperamos dentro de poco tiempo contar con un seguimiento más largo. La literatura actual describe un pobre escenario en el pronóstico de estos pacientes con sobrevidas del 10 al 15% a los 5 años en pacientes tratados con quimioterapia adyuvante.<sup>15</sup>

En conclusión, pudimos observar tiempos de sobrevida similares a los reportados previamente en la literatura. El compromiso ganglionar es un factor pronóstico para la sobrevida global. El mejor tratamiento fue la combinación de gemcitabina más cisplatino.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
2. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-75.
3. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol*. 2005;48:189-199.
4. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol*. 2005;48:202-5.
5. Stöckle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. *J Urol*.1992;148:302-6.
6. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. BC2001 Investigators. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1477-88.
7. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol*. 1988;139:461-9.
8. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer*. 1989;64:2448-58.
9. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*. 2000;18:3068-77.
10. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:4602-8.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in Oncology. V 1.2013.
12. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. European Association of Urology. Tratamiento del cáncer de vejiga con invasión muscular y metastásico: actualización de la Guía Clínica de la EAU. *Actas Urol Esp*. 2012;36:449-60.

## **Morante et al.**

13. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, *et al.* Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2006;3:327-40.
14. Shinagare AB, Ramaiya NH, Jagannathan JP, Fennessy *et al.* Metastatic pattern of bladder cancer: correlation with the characteristics of the primary tumor. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196:117-22.
15. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, *et al.* Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999;161:1494-7.
16. Bamias A., Tiliakos I., Karali M-D, *et al.* A. Systemic chemotherapy in inoperable or metastatic bladder cancer *Annals of Oncology* 17: 553–561, 2006

### **Financiamiento**

El presente trabajo de investigación fue financiado por los autores

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

## Heterogeneidad intratumoral en cáncer de mama: Reporte de dos casos y revisión de la literatura

Intratumoral heterogeneity in breast cancer: Case report and literature review

Katerin Rojas<sup>1</sup>, Jaime Ponce<sup>2</sup>, Gabriela Calderón<sup>2</sup>, Richard Dyer<sup>3</sup>, Carlos Vigil<sup>2</sup> y Carlos Castañeda<sup>1</sup>

### RESUMEN

El cáncer de mama (CM) es una enfermedad de gran complejidad. Presenta una gran variabilidad molecular, lo cual se puede observar cuando se comparan los tumores de distintos pacientes, dos regiones del mismo tumor, los ganglios regionales comprometidos versus el tumor primario y la metástasis a distancia versus la lesión primaria. Reportamos el caso de dos pacientes con CM con heterogeneidad en el fenotipo tumoral del tumor primario; el primer caso presentó dos tumores simultáneos de diferentes características dentro de la misma mama y el segundo caso mostró variación en el fenotipo del tumor luego del tratamiento neoadyuvante (TN). Así mismo, realizamos un análisis de la información publicada recientemente.

### ABSTRACT

Breast Cancer (BC) is a complex disease. It shows notable molecular differences when we compare tumors from different patients, two intra-tumor distant regions, metastasis in regional lymph node versus primary lesion, and distant metastasis versus primary lesion. We report two cases of BC with tumor phenotype heterogeneity of the primary tumor. The first case developed two different simultaneous lesions inside the same breast and the second one developed a change in tumor phenotype after neoadjuvant treatment. Furthermore, we performed an evaluation of recently published information.

**Palabras clave:** *Cáncer de Mama, Fenotipo, Neoadyuvancia, Multifocal, Heterogeneidad Tumoral.* **Keywords:** *Breast Cancer, Phenotype, Neoadjuvancy, Multifocal, Tumor Heterogeneity.*

#### Afiliaciones:

- 1, Departamento de Oncología médica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- 2, Unidad de Mama, Oncosalud - AUNA.
- 3, Departamento de Patología, Oncosalud - AUNA.

#### Autor para correspondencia:

Carlos Castañeda Altamirano  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas  
Av. Angamos Este 2520, Surquillo  
Lima 34 – Perú  
Teléfono: ++511 2016500 Ext. 2260  
Email: carloscastanedaaltamirano@yahoo.com

Recibido el 3 de octubre de 2013

Aceptado para publicación el 18 de diciembre de 2013

### INTRODUCCIÓN

A nivel mundial el cáncer de mama (CM) es el más común y la primera causa de muerte en las mujeres.<sup>1</sup>

A pesar del desarrollo de plataformas génicas para predecir la sensibilidad al tratamiento sistémico y evaluar el pronóstico de los pacientes, los criterios clínico-patológicos tales como el tamaño tumoral, el compromiso ganglionar y el grado histológico; y los marcadores predictivos tales como los receptores hormonales (RH): RE (receptor de estrógenos) y RPg (receptor de progesterona); HER2 y Ki67%; brindan una información decisiva en el manejo diario de los pacientes con CM, prediciendo la respuesta a la terapia blanco (hormonal y anti-HER2) y la sobrevida de las

pacientes.<sup>2</sup> Las lesiones neoplásicas mamarias contienen poblaciones celulares con diferente morfología y comportamiento dentro del mismo tumor<sup>3</sup>; esto se puede ver reflejado en la tasa de mutaciones y expresión proteica distintas en diferentes regiones del mismo tumor; así como en la diferencia entre las respuestas al tratamiento quimioterapéutico en diferentes regiones del mismo tumor.<sup>4-6</sup>

Este fenómeno puede ser el responsable de que algunos tumores con factores pronósticos favorables se comporten en forma agresiva, así como del desarrollo de resistencia al tratamiento estándar.<sup>7</sup> En el presente reporte se evaluaron dos casos de CM con heterogeneidad intratumoral del tumor primario, lo que nos permitió discutir el escenario de la complejidad molecular de esta neoplasia.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

En el primer caso se presenta una mujer de 44 años (premenopausica) sin antecedentes familiares ni personales de importancia. Acude a consulta al notar una tumoración en la mama izquierda de 4 meses de crecimiento. Al examen físico se encuentra una tumoración de 1,5 cm sin compromiso de piel en mama izquierda y sin adenopatías. En la mamografía y ecografía mamaria se encontraron dos tumoraciones en el cuadrante interno de la mama izquierda de 3 x 10,2 mm. La biopsia con aguja mostró un carcinoma ductal invasivo. La paciente fue sometida a una tumorectomía y un estudio del ganglio centinela izquierdo.

El resultado de la evaluación anatómopatológica (AP) determinó la presencia de un carcinoma ductal infiltrante con área de patrón lobulillar de 1,2 cm y de grado histológico (GH) 2. Mediante el análisis inmunohistoquímico (IHQ) se obtuvieron los siguientes resultados, RE 70%, RPg 70%, HER2 negativo y Ki-67 10%. Así mismo, se encontró otra lesión invasiva de 0,4 cm cuyo análisis IHQ mostró los siguientes valores, RE 90%, RPg 30%, Ki-67 5-60%, HER2++ y FISH HER2 2,225 (positivo) asociada a carcinoma *in situ* de 1,2 cm y ausencia de compromiso ganglionar axilar.

A la fecha del último seguimiento, la paciente recibió como tratamiento Carboplatino-Paclitaxel-Trastuzumab cada 3 semanas por 6 ciclos con buena tolerancia y sin evidencia de recurrencia de enfermedad.

El segundo caso se refiere a una mujer de 80 años con antecedentes personales de poliomielitis a los 18 meses de edad con secuela de disfunción motora. Acude a nuestro centro con una tumoración en la mama izquierda de un año de crecimiento. Durante el examen físico se encontró una tumoración de 3 cm con eritema y edema de piel de la mama izquierda asociada al ganglio axilar izquierdo (1 cm) de consistencia dura y móvil. La mamografía mostró una lesión espiculada de 25 mm en la mama izquierda con engrosamiento y retracción de piel, asociada a adenopatía axilar de 13 mm. La paciente fue sometida a una biopsia con aguja, luego de la cual, el informe anátomo-patológico determinó la presencia de carcinoma ductal infiltrante, de subtipo NOS, con GH III que compromete la dermis profunda y la hipodermis. Se evidenció además necrosis y reacción desmoplástica. El análisis IHQ mostró los siguientes valores: RE >60%, RPg 60% y HER2++.

La paciente recibió tratamiento neoadyuvante con anastrozol asociado a radioterapia por un periodo de 4 meses hasta que hubo evidencia

clínica del tamaño tumoral. Luego del control mamográfico se encontró una persistencia de 25 mm, una nueva aparición de 12 mm en la mama izquierda y una adenopatía axilar de 15 mm.

Debido a los hallazgos mencionados, la paciente fue sometida a una mastectomía radical izquierda y disección axilar. El informe AP determinó la presencia de carcinoma mamario infiltrante multicéntrico, con un tamaño tumoral de 14x12x5 mm (mayor) y 10x7x7 mm (menor), multifocal (2), de GH III, con necrosis tumoral, invasión vascular presente y peri neural ausente. La dermis estuvo comprometida por el tumor, márgenes quirúrgicos libres con IHQ: RE y RPg negativos, HER2+++ . Compromiso ganglionar axilar en 5/10 ganglios.

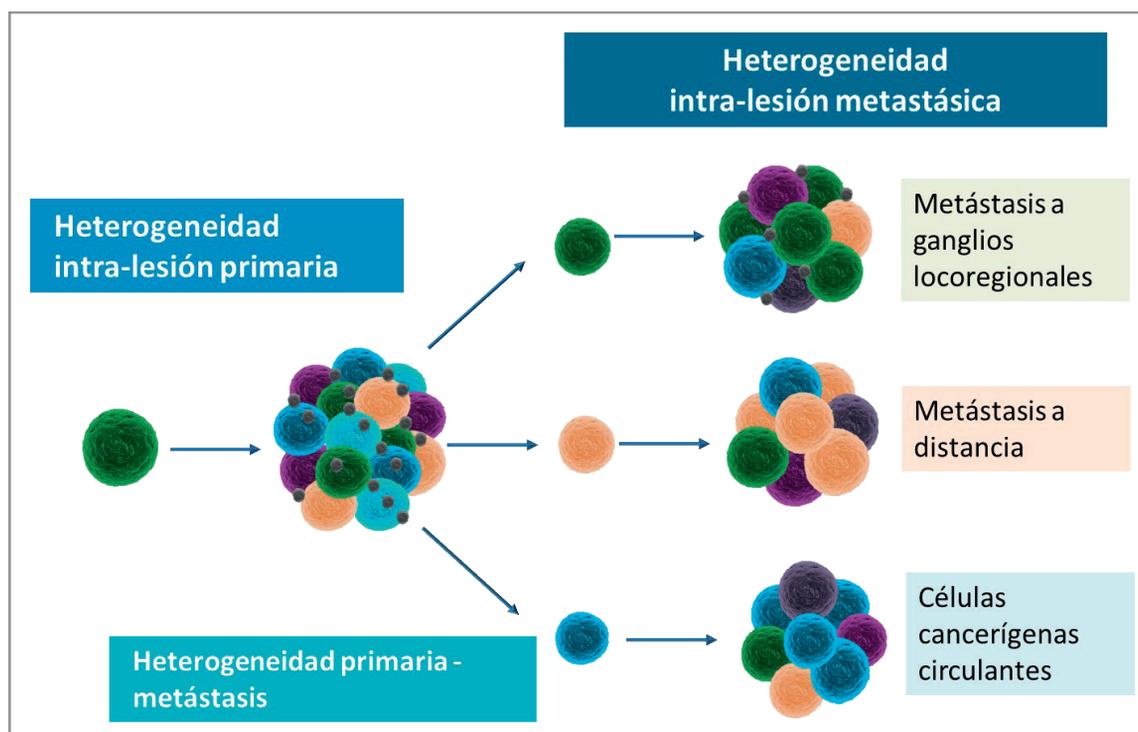
La paciente inició tratamiento con quimioterapia adyuvante asociada a Trastuzumab. En el último control no evidenció actividad tumoral.

## DISCUSIÓN

Los dos casos presentados muestran la complejidad molecular del CM; la heterogeneidad fenotípica de las poblaciones celulares dentro del mismo tumor y cómo estas poblaciones responden en forma diferente al tratamiento administrado, desapareciendo una población de células neoplásicas y manteniéndose otras.

En el primer caso, una paciente premenopáusica con carcinoma infiltrante multifocal cuyo estudio IHC mostró RH positivos y HER2 con sobreexpresión en un área y otra de menor tamaño que no sobre expresa HER2, ambas dentro de una lesión pre-invasiva. En el segundo caso, una paciente post-menopáusica con CM localmente avanzado HR positivo HER2++ que vira a HR negativo HER2+++ luego de recibir tratamiento con radioterapia y hormonoterapia concurrente.

El proceso de heterogeneidad intratumoral (**figura 1**) está relacionado a una inestabilidad genética tumoral y al desarrollo de diferentes clones dentro del tumor.<sup>3</sup> Una publicación reciente evaluó la expresión proteica (IHQ), el análisis funcional de mutaciones y el perfil de expresión génica en muestras de lugares separados dentro de una neoplasia maligna, así como de lugares metastásicos asociados. Encontraron que del 63% al 69% de las mutaciones somáticas (así como la modulación proteica asociada a la mutación) de una región tumoral no se encontraba en otra región de la misma lesión. Perfiles de expresión génica asociados a pronóstico también variaron por zonas en el interior del tumor. Finalmente hallaron diferencias en el balance de alelos y ploidia de regiones distintas del mismo tumor; lo cual sugirió una evolución tumoral del tipo selección Darwiniana.<sup>6</sup>



**Figura 1.** Modelo estocástico de selección natural de clones y su relación con la heterogeneidad molecular del cáncer de mama.

Los estudios que evalúan la expresión proteica en diversas regiones intra-tumorales de lesiones malignas de mama, reportan que la expresión de RH varía hasta en el 38% mientras el estado de HER2 es más homogéneo dentro del tumor (13 a 16%).<sup>8-10</sup>

Estas poblaciones celulares intratumorales diferirían en su agresividad y en su capacidad para producir metástasis. La prueba de concepto de este fenómeno es la diferencia entre el tumor de mama primario y el tumor metastásico. Así, se encuentra una variación del 46,9% en alguno de los receptores hormonales o HER2 entre el tumor primario y los ganglios linfáticos axilares regionales.<sup>11</sup>

Finalmente, **Lindstrom et al. (2012)**, comparó la expresión de receptores en 450 lesiones primarias de CM con sus lesiones recurrentes y encontró que la expresión de RE, RPg y HER2 se encontraba alterada en 33,6%, 32% y 15,7% de los casos, respectivamente; y que aquellos tumores que cambiaban su estatus de RE-positivo a RE-negativo tenían un riesgo 48% mayor de morir que aquellos que conservaban el estado positivo del RE.<sup>12</sup> En forma similar nosotros evaluamos previamente 85 casos de tumores primarios y sus lesiones de recurrencia, encontrando que el subtipo fenotípico evaluado por IHQ se mantuvo solo en el 58%.<sup>2</sup> Así mismo se han descrito diferencias entre el tumor primario de mama y

el fenotipo de células tumorales circulantes aisladas en sangre periférica (con capacidad de depositarse en algún tejido y originar una metástasis macroscópica).<sup>13</sup>

Las poblaciones celulares intra-tumorales también diferirían en relación a su respuesta al tratamiento sistémico. La prueba de concepto de este fenómeno es la diferencia entre el tumor primario pre y post-TN. La evaluación de la expresión proteica de receptores tumorales mediante IHQ y de la expresión génica mediante RT-PCR encuentra que como era de esperarse el uso de terapia sistémica anti-cancerígena produce cambios en la conducta del tumor inicial.

Un análisis exhaustivo comparativo de expresión génica entre el tumor pre y post TN en 21 casos encontró una variación en los niveles de mRNA de RE y HER2 en dos casos y una modificación del subtipo molecular en 8 casos (33,3%). La evaluación tumoral mediante IHQ durante el TN encuentra tasas de variación entre 9 y 56% para los RH y alrededor del 5% para el HER2 entre la biopsia inicial y la pieza quirúrgica tras el tratamiento. El incremento en la expresión del antígeno de proliferación celular, Ki-67, durante el tratamiento antihormonal neoadyuvante nos indicaría la ausencia del efecto antitumoral adecuado y un alto riesgo de recurrencia.<sup>7,14,15</sup>

La terapia con inhibidores de aromatasa (IA) inhibe la función de estas enzimas y previenen la conversión de andrógenos a estrógenos. La terapia de radiación ejerce su efecto citotóxico a través del daño en células, proteínas y DNA; y aquellas células con una maquinaria celular alterada (célula tumoral) no podrán superar problemas como roturas de la cadena doble de DNA. Estudios in vitro encuentran que el IA sensibiliza las células de CM a dosis de radiación de 0 a 4 Gy. Este tratamiento podría eliminar algunas y estimular el desarrollo de otras clonas intratumorales por parte de los agentes antitumorales administrados.<sup>16,17</sup>

Así, el manejo del CM debería de considerar las diferentes clonas intratumorales y en especial la clona seleccionada luego del tratamiento administrado. Esta heterogeneidad ofrece un reto al desarrollo de la medicina personalizada dirigida contra blancos moleculares y sugiere que el manejo futuro de esta patología involucrará la combinación de varias drogas para tener control de todas las poblaciones celulares dentro de la lesión. La prueba de concepto de este enunciado es que el pronóstico luego de la recurrencia está dado por el fenotipo de la lesión recurrente y no del primario.<sup>18</sup>

## CONCLUSIONES

En conclusión el CM es genéticamente inestable y las lesiones tumorales contienen diversas poblaciones celulares en su interior. El análisis de estas poblaciones nos permite una mejor valoración del pronóstico de sobrevida y de respuesta al tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90.
2. Castaneda CA, Andres E, Barcena C, et al. Behaviour of breast cancer molecular subtypes through tumour progression. *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico.* 2012;14:481-5.
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144:646-74.
4. Espinosa E, Gamez-Pozo A, Sanchez-Navarro I, et al. The present and future of gene profiling in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2012;31:41-6.
5. Greer LT, Rosman M, Mylander WC, et al. Does breast tumor heterogeneity necessitate further immunohistochemical staining on surgical specimens? *J Am Coll Surg.* 2013;216:239-51.
6. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med.* 2012;366:883-92.
7. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, et al. Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival. *Clin Cancer Res.* 2005;11(2 Pt 2):951s-8s.
8. Brunelli M, Manfrin E, Martignoni G, et al. Genotypic intratumoral heterogeneity in breast carcinoma with HER2/neu amplification: evaluation according to ASCO/CAP criteria. *Am J Clin Pathol.* 2009;131:678-82.
9. Douglas-Jones AG, Collett N, Morgan JM, et al. Comparison of core oestrogen receptor (ER) assay with excised tumour: intratumoral distribution of ER in breast carcinoma. *J Clin Pathol.* 2001;54:951-5.
10. Tamaki K, Sasano H, Ishida T, et al. Comparison of core needle biopsy (CNB) and surgical specimens for accurate preoperative evaluation of ER, PgR and HER2 status of breast cancer patients. *Cancer science.* 2010;101:2074-9.
11. Aitken SJ, Thomas JS, Langdon SP, et al. Quantitative analysis of changes in ER, PR and HER2 expression in primary breast cancer and paired nodal metastases. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2010;21:1254-61.
12. Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol.* 2012;30:2601-8.
13. Tewes M, Aktas B, Welt A, et al. Molecular profiling and predictive value of circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer: an option for monitoring response to breast cancer related therapies. *Breast cancer research and treatment.* 2009;115:581-90.
14. Van de Ven S, Smit VT, Dekker TJ, et al. Discordances in ER, PR and HER2 receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2011;37:422-30.
15. Gonzalez-Angulo AM, Iwamoto T, Liu S, et al. Gene expression, molecular class changes, and pathway analysis after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18:1109-19.
16. Azria D, Larbouret C, Cunat S, et al. Letrozole sensitizes breast cancer cells to ionizing radiation. *Breast Cancer Res.* 2005;7:R156-63.
17. Chargari C, Toillon RA, Macdermed D, et al. Concurrent hormone and radiation therapy in patients with breast cancer: what is the rationale? *Lancet Oncol.* 2009;10:53-60.

**Declaración de conflictos de intereses:** Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con este reporte de caso.

## **Radioterapia Personalizada: ¿Un futuro inminente?**

Personalized Radiotherapy: An imminent future?

**Kattya Pimentel<sup>1</sup>, Gustavo Sarria<sup>2</sup>, Joseph Pinto<sup>3</sup> y Mayer Zaharia<sup>2</sup>**

### **RESUMEN**

Desde hace aproximadamente una década, la oncología ha entrado en una etapa de revolución de la medicina de precisión, donde las características genéticas del tumor son evaluadas para la selección individual de los mejores tratamientos en beneficio del paciente y de los sistemas de salud. La radioterapia es una modalidad terapéutica que es empleada en alrededor del 80% de los pacientes con cáncer. La personalización de la radioterapia se ha basado en las últimas décadas en la búsqueda de mejores formas de entregar dosis de radiación al tumor, mientras se evita exposición de los tejidos sanos mediante sorprendentes y novedosas plataformas tecnológicas, como el desarrollo de intensidad modulada o la radiocirugía, radioterapia intraoperatoria, entre otras. Un área que se ha iniciado, pero que no ha tenido una aplicación inmediata o masiva en la práctica diaria, es la incorporación de la radiogenómica, condiciones radiobiológicas o del micro ambiente tumoral, en la toma de decisiones en la radioterapia. En este artículo de revisión exploramos el potencial empleo de biomarcadores que podrían incorporarse a las nuevas tecnologías en el futuro inmediato con la finalidad de optimizar el tratamiento con radioterapia en procura del mejor control local de la enfermedad y menor ocurrencia de complicaciones.

### **ABSTRACT**

Since approximately one decade ago, oncology has entered in a period of revolution of precision medicine where genetic characteristics of tumor are evaluated for individual selection of best treatments for the benefit of patients and health systems. Radiation therapy is a therapeutic method which is employed in about 80% of cancer patients. On the last decades, personalization of radiotherapy has been based in the search for better ways to deliver radiation doses to the tumor, while exposing healthy tissue is prevented by surprising and novel technology platforms, such as development or intensity-modulated radiation, radiosurgery, intraoperative radiation therapy, among others. One area that has been initiated but has not had an immediate and massive application in daily practice is the incorporation of radiogenomics, radiobiology conditions or tumor micro environment status in decision-making in radiotherapy. In this review article we explore the potential use of biomarkers that could be incorporated into the new technologies in the near future in order to optimize radiotherapy treatment in pursuit of better local control of disease and lower occurrence of complications.

**Palabras clave:** *Radioterapia, Radiobiología, Biomarcadores, Radioresistencia, Radiosensibilidad*

**Keywords:** *Radiotherapy, Radiobiology, Biomarkers, Radioresistance, Radiosensitivity.*

#### **Afiliaciones:**

1, Departamento de Radioterapia, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

2, Radiooncología – Auna.

3, División de Investigación, Oncosalud – Auna.

#### **Autor para correspondencia:**

Mayer Zaharia

Radiooncología

Av. Paseo de la República 3659

Teléfono: ++511 422 5520

Email: mayerzaharia@hotmail.com

Recibido el 02 de diciembre de 2013

Aceptado para publicación el 20 de diciembre de 2013

### **INTRODUCCIÓN**

Es indiscutible que el cáncer es un problema de salud pública y representa un enorme desafío no solo para científicos sino además para aquellos involucrados en el diseño de los sistemas de salud. Los cánceres que más muertes causan cada año son el de pulmón, estómago, hígado, colon y mama. Se prevé que las muertes por cáncer sigan aumentando en todo el mundo, mientras que actualmente se presentan más de 14 millones de

casos nuevos cada año, esperándose 24 millones de nuevos casos en el año 2030, mientras que para Perú, se espera que en ese año ocurran más de 85 mil casos nuevos.<sup>1</sup>

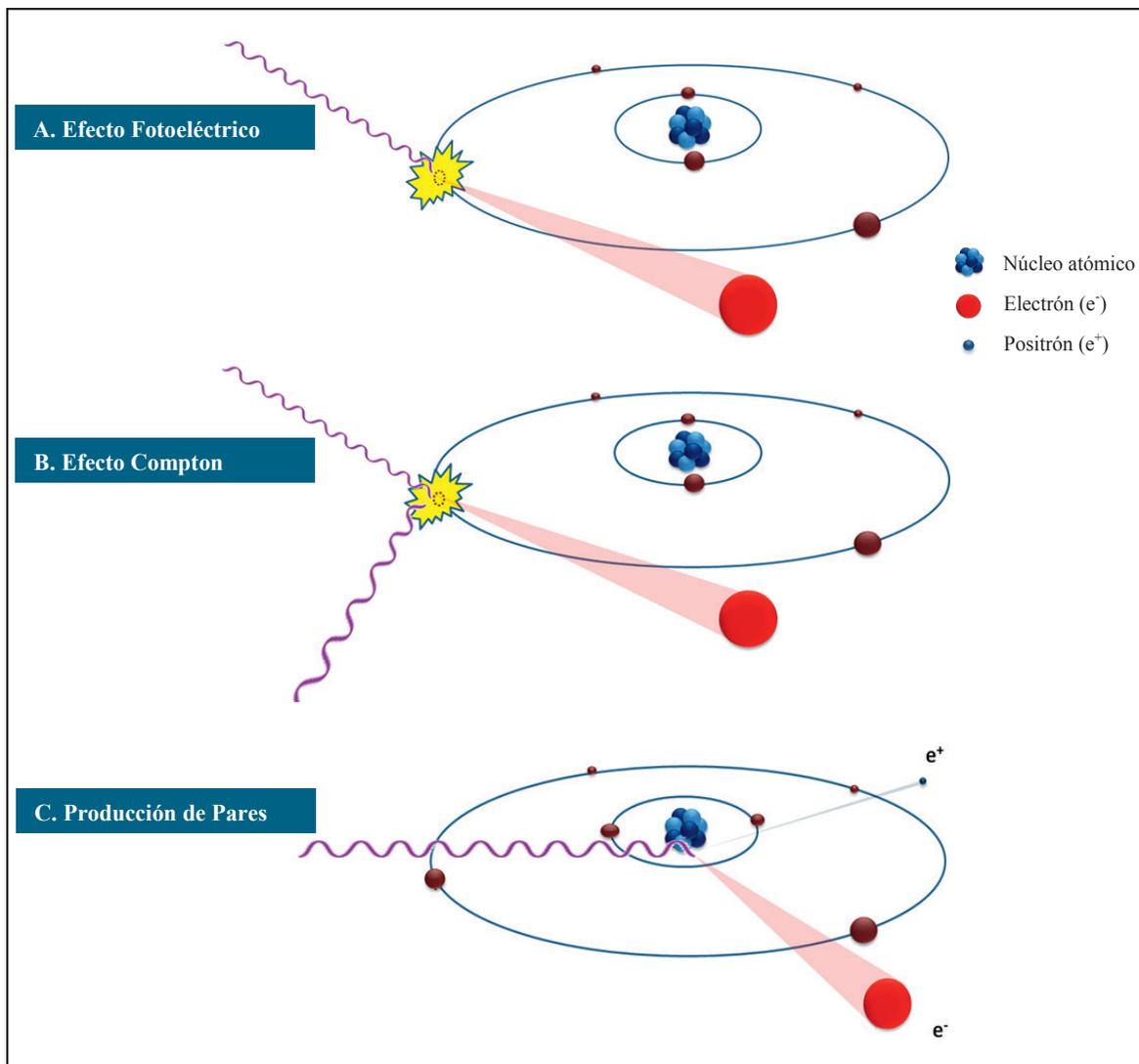
La radioterapia (RT) es uno de los pilares en el tratamiento del cáncer. La RT tiene unas indicaciones bien definidas pudiendo usarse sola o en combinación con otros métodos, ya sea como componente principal del tratamiento o como coadyuvante.<sup>2</sup>

El manejo de las radiaciones depende de 4 factores: el diagnóstico anatomopatológico, el tamaño tumoral, la localización del tumor y la historia natural, para luego seleccionar las dosis, fracciones, tiempo y modalidades en el que se debe administrar. Además las nuevas técnicas como la radioterapia con intensidad modulada (RTIM), radiocirugía y la radioterapia intraoperatoria, permiten irradiar la lesión tumoral con mayor precisión, con menor riesgo de toxicidad a tejidos sanos y en el menor tiempo posible (fraccionamientos acortados).

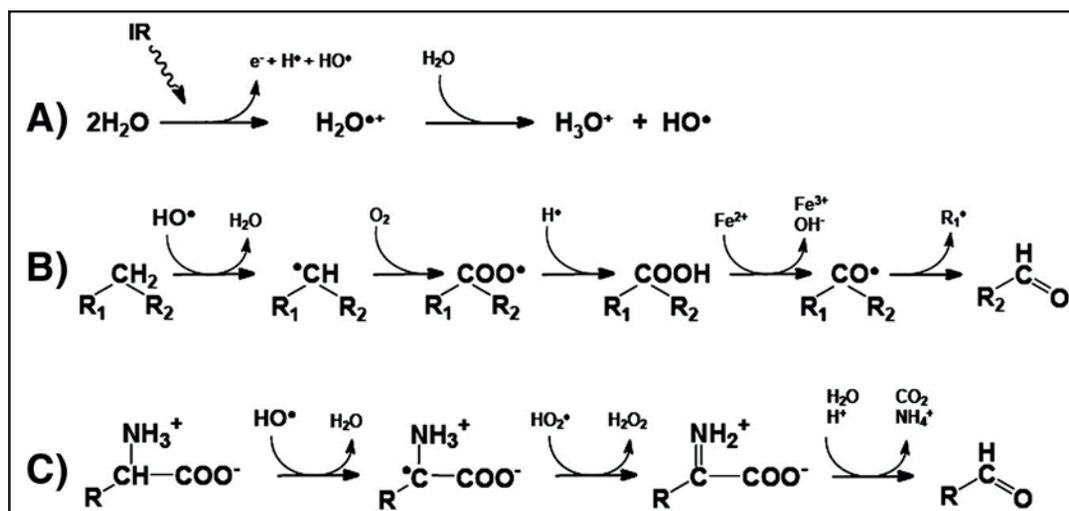
Indiscutiblemente, en la última década hemos sido espectadores del asombroso crecimiento desde el punto de vista genómico de la exploración y

hallazgo de nuevos marcadores que han llevado a la luz el descubrimiento de perfiles genéticos y que a su vez han permitido individualizar la terapia, principalmente con quimioterapia con pequeñas moléculas blanco dirigidas. A pesar de este gran avance, hasta la actualidad no ha existido un mayor progreso en la inclusión de biomarcadores moleculares para la radioterapia individualizada, más aún cuando los blancos de la radioterapia son genéricos.<sup>3</sup>

En este artículo pretendemos revisar los potenciales marcadores moleculares de respuesta o radioresistencia y así mismo, describir el panorama actual y futuro sobre el uso de los mismos en la práctica diaria.



**Figura 1.** La radiación gamma puede interactuar de tres modos en un átomo. **A)** Colisionar con electrones eyectándolos de su orbital (efecto fotoeléctrico), esto causa una alteración en el equilibrio electrónico del átomo y por consiguiente un ion altamente reactivo. **B)** Colisionar con un electrón y brindar parte de su energía eyectándolo, mientras que el rayo gamma se desvía y tiene menor energía (efecto Compton). **C)** Siguiendo la ley de la conservación de la materia, al interactuar con un núcleo pesado se genera un electrón (e<sup>-</sup>) y un positrón (e<sup>+</sup>) en un proceso llamado producción de pares.



**Figura 2.** Vías de generación de especies oxígeno reactivas (ROS) y especies carboxilo reactivas (RCS) inducida por radiación ionizante en los tejidos biológicos. (A) Formación de radicales hidroxilo a través de radiólisis del agua. (B) Formación de RCS durante hidroxilo peroxidación lipídica inducida por radicales y (C) la oxidación de los aminoácidos. Reproducido de **Thotala et al. (2008)**, con permiso de ELSEVIER.

## EFFECTOS DE LA RADIACIÓN A NIVEL MOLECULAR

La física describe a la radiación como energía en tránsito en forma de partículas rápidas u ondas electromagnéticas. Dentro del espectro de radiación encontramos a la radiación ionizante que es aquella que tiene la suficiente energía cuando interactúa con un átomo, pudiendo eyectar electrones de sus órbitas produciendo átomos inestables cargados o ionizados o puede originar electrones y/o positrones, tal como se describe en la equivalencia entre materia y energía. En estas formas de interaccionar tenemos, procesos cuando la radiación colisiona con un electrón eyectándolo del átomo, fenómeno conocido como “efecto fotoeléctrico”.<sup>4</sup>

Por otro lado, cuando la radiación contiene suficiente energía, además de eyectar al electrón de la órbita atómica, se produce el desvío de la radiación con una menor cantidad de energía, este fenómeno es llamado “Efecto Compton”<sup>5</sup>, el que tiene particular relevancia para los usos clínicos de la radiación. Otro fenómeno ocurre cuando la radiación interactúa con un núcleo atómico, transformándose la energía en masa en forma de electrones y positrones, en un proceso conocido como “producción de pares”.<sup>6</sup> (figura 1)

Cuando la radiación ionizante interactúa con sistemas biológicos se producen 3 procesos de distinta naturaleza y separados temporalmente: i) una “fase física” que consiste en la incidencia de la energía radiante con los átomos, produciendo eyección de electrones de sus órbitas o generando nuevos electrones en un átomo (descrito

anteriormente), formando átomos ionizados altamente reactivos (figura 1); ii) una “fase química” que consiste en la interacción de los átomos reactivos con diversas moléculas, incluyendo el DNA y diversas proteínas (figura 2); y por último iii) una “fase biológica”, que consiste en la alteración de las propiedades biológicas de las organelas por estos eventos.<sup>7</sup>

Es conocido que las radiaciones ionizantes tienen un efecto directo e indirecto sobre los blancos biológicos. En la acción directa, los iones o radicales libres son producidos en el blanco biológico, por ejemplo dañando los enlaces disulfuro en la estructura helicoidal del DNA. En la acción indirecta, otras moléculas como el agua son ionizadas e interactúan con los blancos biológicos causando daño y formando especies oxígeno reactivas (EOR) o especies carboxilo reactivas (ECR) (figura 2).

## LAS 5 R's Y LA REDEFINICIÓN DE LA RADIOBIOLOGÍA.

Las 5 R's corresponden a una serie de 5 procesos que median la respuesta de los tejidos a las radiaciones ionizantes: i) Reparación (de daños subletales al DNA), ii) Reoxigenación (incremento de los niveles de oxígeno en el tejido blanco y por tanto de la radiosensibilidad), iii) Redistribución del ciclo celular (las células que sobreviven al primer evento de irradiación migran a fases radiosensibles), iv) Repoblación (por las células madre tumorales) y v) Radiosensibilidad (característica intrínseca del origen de la célula).

Históricamente, Withers consideró los primeros

cuatro elementos descritos previamente<sup>8</sup>, posteriormente se añadió la radiosensibilidad como un quinto punto, ya que los cuatro previos no incluían características intrínsecas de las células. Otras características intrínsecas, como por ejemplo la sobre expresión de EGFR y HER2, hechos que se han asociado a la radioresistencia en los modelos de glioma y cáncer de mama, respectivamente.<sup>9,10</sup>

En vez de describir cada uno de estos procesos, nos centraremos en mecanismos específicos representativos, ya que cada uno de estos tiene diversas moléculas involucradas y entre ellas, donde trataremos de identificar potenciales biomarcadores de radiosensibilidad o radioresistencia.

**Tabla 1.** Potenciales biomarcadores basados en las "5R's"

Proceso	Marcadores
Radiosensibilidad Intrínseca	EGFR, HER2
Reparación del DNA	ATM, XRCC1, RAD21
Repoblación	CD44, Ki67
Redistribución del ciclo celular	CDKN1A,
Reoxigenación	HIF1α, HIF2α, VEGF

## MECANISMOS BIOQUÍMICOS Y MOLECULARES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA A LA RADIOTERAPIA

Las células desde su origen embriológico presentan diversos mecanismos intrínsecos en la respuesta a la radioterapia, dependiendo de la dosis de radiación, la capacidad de generación de especies reactivas y adicionalmente de la oxigenación del tejido tumoral. La evaluación de la expresión de genes o de proteínas involucradas en estos procesos puede ser muy útil para identificar biomarcadores de radiosensibilidad o radioresistencia.

### Reparación del DNA y el control del ciclo celular

Las radiaciones producen alteraciones estructurales en el DNA que provocan muerte directa o mediante la muerte celular programada (apoptosis). Si bien es cierto, en condiciones normales, un daño genómico masivo conlleva a la apoptosis, en condiciones especiales, una célula tumoral puede ser resistente mediante la inhibición de las señales de apoptosis.

La radioterapia con radiaciones ionizantes produce cortes de una sola hebra del DNA, en las dos hebras del DNA y en alteraciones químicas en las bases nitrogenadas. Los mecanismos de

reparación consisten en recombinación no homóloga, reparación de roturas de cadena simple, reparación con escisión de bases y recombinación homóloga.

Aunque actualmente conocemos a muchas proteínas participantes en los mecanismos de reparación del DNA; sin embargo, no están bien caracterizados los mecanismos compensatorios de las fallas en la maquinaria de reparación del DNA aún no han sido bien caracterizados, haciendo que la evaluación de perfiles genéticos no sea suficiente.<sup>11</sup>

Dentro de los potenciales biomarcadores está la proteína ATM, que es un sensor de daño al DNA y que tiene como función activar a p53. Se ha descrito que la vía ATM-Chk2-Cdc25A-Cdk2 es crítica contra la radioresistencia en la síntesis de DNA mediante la regulación de los puntos de revisión en el ciclo celular (checkpoints), siendo la concentración de estas proteínas potenciales biomarcadores.<sup>12</sup> ATM ha sido relacionado con el desarrollo de radioresistencia en glioblastoma<sup>13</sup>, cáncer de cuello uterino<sup>14</sup> y cáncer de mama.<sup>15</sup>

### Hipoxia

Los niveles de oxígeno median la respuesta secundaria a la radioterapia convencional, por lo tanto altos niveles de oxígeno, producen un mayor daño genómico. El O<sub>2</sub> participa en la formación de moléculas altamente reactivas, especialmente en los grupos fosfatos del DNA. Existe una hipótesis de fijación de oxígeno que explica que en presencia de O<sub>2</sub>, el DNA reacciona con esta molécula formando radicales peróxido, modificando químicamente el DNA. Por otro lado, en ausencia de oxígeno, el radical libre formado en el DNA se reduce, es decir se liga a un átomo de hidrógeno tornándose inocuo, permitiéndole a la célula sobrevivir.<sup>16</sup>

La proteína HIF-1 (*Hipoxia inducing factor-1*) es un sensor de las concentraciones de oxígeno dentro de la célula. HIF-1 es degradado por el oxígeno. En condiciones de hipoxia, HIF-1 se acumula y es traslocado al núcleo donde junto a otras proteínas promueven la transcripción de genes de respuesta a la hipoxia, siendo la expresión del VEGF, el ejemplo más típico.<sup>17</sup> Debido a la propiedad de acumularse en situaciones de hipoxia, la medición de HIF-1 se convierte en una de los instrumentos más útiles para detectar tejidos hipóxicos, como por ejemplo en tumores de cabeza y cuello.

Interesantemente, las células tumorales de las regiones perinecroticas pueden reducir su expresión de HIF-1 con el objetivo de no generar angiogénesis en condiciones de hipoxia y de este modo, conseguir ser resistentes a la radioterapia, restringiendo su oxigenación, reoxigenación y repoblación.<sup>18</sup>

### EL MICROAMBIENTE TUMORAL Y LA RESPUESTA A LA RADIOTERAPIA

La radioterapia no solo tiene efecto en las células tumorales, sino además en el microambiente tumoral, particularmente en las células inmunes que infiltran el tumor. La radioterapia desencadena una serie de eventos biológicos en la célula tumoral y en su entorno, llevando a la activación de vías de respuesta al estrés y esta comienza a producir signos de alerta, es decir, comienza a liberar citoquinas como TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 y comienza a sobre expresar moléculas del complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase I y sobre expresión de moléculas de adhesión, como VCAM-1, ICAM-1, y E-selectina. Este hecho produce la infiltración del tumor con macrófagos y células dendríticas, las que desarrollan el proceso de presentación antigénica de antígenos tumorales los cuales son presentados a linfocitos T, los que finalmente reinfiltan el tumor e inducen la muerte celular de los tejidos dañados (revisado por Shiao et al., 2010).<sup>19</sup> El microambiente tumoral y las células inmunes que infiltran el tumor constituyen un gran potencial para la búsqueda de marcadores de sensibilidad a la radioterapia.

Otro efecto que está directamente relacionado con la radioresistencia es el “efecto espectador” (*bystander effect*), el cual está definido como los cambios biológicos que sufren las células no irradiadas como producto de la radiación ionizante

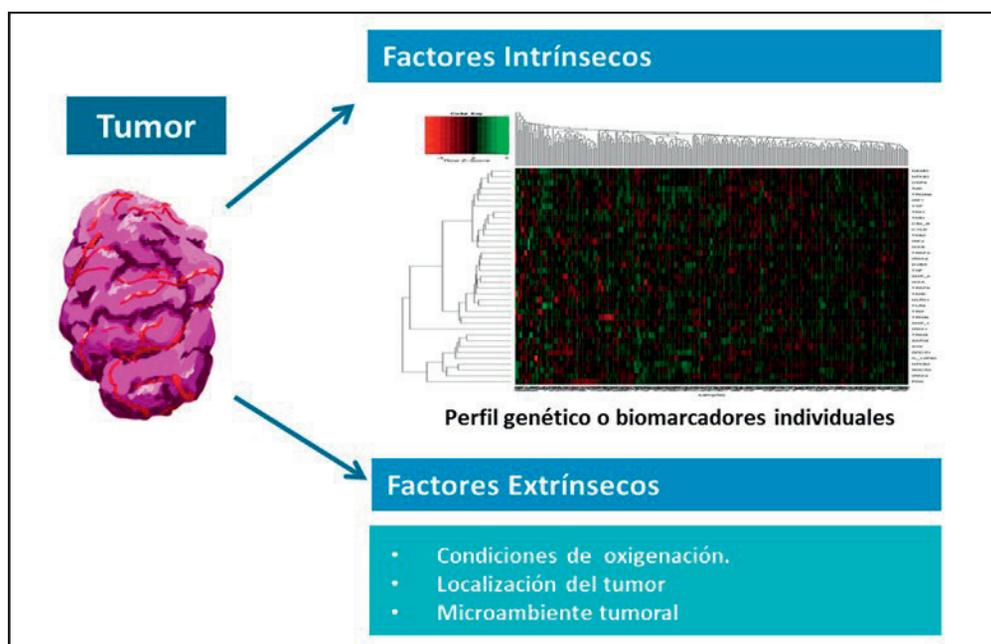
en tejidos cercanos por la liberación de señales de daño, induciendo una respuesta similar a la que ocurre en las células irradiadas.<sup>20</sup>

Se ha mostrado que el óxido nítrico producido por las células irradiadas, el cual se sabe es un segundo mensajero que produce una cascada de activación de genes que pueden producir radioresistencia, aun en ausencia de mutaciones en TP53.<sup>21</sup> Al parecer, el “efecto espectador” es producido por señales de stress celular (por ejemplo Interleukina 8 o TNF- $\alpha$  antes que por productos derivados de la radiación ionizante, y pueden transmitirse por el microambiente tumoral o por comunicaciones celulares como uniones comunicantes (*gap junctions*), generando la producción intercelular de especies oxígeno reactivas que pueden producir resultados ambiguos como muerte celular, o como se mencionó previamente, radioresistencia.<sup>22</sup>

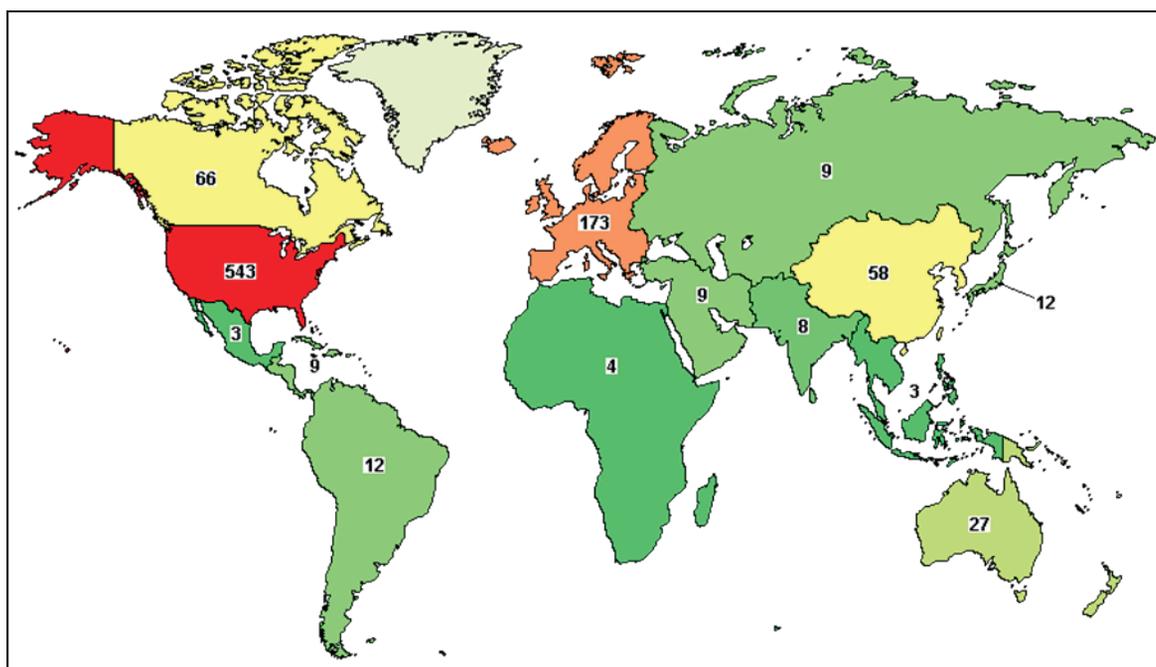
### EL ROL DE LAS CÉLULAS MADRE TUMORALES

Las células madre son definidas como aquellas células que tienen la capacidad de renovación y diferenciación hacia diferentes tipos de tejidos que conforman un organismo y por lo tanto son fundamentales para mantener su complejidad.<sup>23</sup>

El término de célula madre tumoral, en cambio define a una célula que cuenta con la misma



**Figura 3.** La personalización de la radioterapia incluirá la evaluación de factores intrínsecos y extrínsecos del tumor para elegir las mejores estrategias de entrega de las dosis de radiación. Esto junto a la planificación 3D y la mejora de estrategias, como por ejemplo, radioterapia de intensidad modulada, mejorará la eficiencia de la radioterapia para el manejo de los tumores malignos.



**Figura 4.** La búsqueda de ensayos clínicos registrados con la palabra clave “biomarkers” en la condición “cancer” con la intervención “radiotherapy”, desde el 2005 hasta la fecha mostró 894 estudios, observándose una baja densidad de estudios a nivel global, con la excepción de Estados Unidos y Europa. (Fuente: [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Revisado el 17 de octubre de 2013).

capacidad de autorenovarse y diferenciarse en las subpoblaciones que comprende un tumor, constituyendo de ese modo un reservorio para la repoblación del tumor.<sup>24</sup> Una clara expresión clínica de esto lo observamos en los gliomas de alto grado.

La presencia de las células madre tumorales implica un reto para el tratamiento oncológico, pues significa que para eliminar la enfermedad, estas células tienen que erradicarse, bien sea por la cirugía, radioterapia o tratamiento sistémico. Se ha mostrado que las células madre tumorales expresan una serie de moléculas que les brindan resistencia contra la quimioterapia, por ejemplo la alta expresión de transportadores ABC (*ATP-Binding Cassette*), que expulsan la quimioterapia desde el citoplasma de las células tumorales hacia el exterior de la célula.<sup>25</sup>

El tratamiento locoregional con radioterapia representa un enorme desafío terapéutico ya que se debe eliminar a células madre tumorales para poder alcanzar un control local permanente del tumor; esto es comprobado en estadios iniciales de algunas neoplasias, como en el cáncer de ano o en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, donde la radioterapia sola o en combinación con quimioterapia obtiene similares tasas de curación o de control local que la cirugía, con la explicación biológica de la erradicación de las células madre tumorales<sup>26,27</sup>; sin embargo, el escenario opuesto es

la radioresistencia de tumores gliales de alto grado (glioblastoma multiforme).

Este hecho conlleva además a una difícil evaluación de la radiosensibilidad como la variable principal de una investigación, pues evaluar la reducción o desaparición del tumor, sólo podría significar la desaparición de las células derivadas diferenciadas de la célula madre tumoral y no de éstas últimas; a pesar de ello y de jugar un rol importante en la biología de las recurrencias, el monitoreo de la sensibilidad de las células madre en un modelo *in vivo* es una tarea difícil, aunque diversos reportes que han mostrado la utilidad de diversos marcadores como p53, ATM, EGFR u otros<sup>9,14,28</sup> sugieren que estos biomarcadores pueden estar presentes tanto en las células madre tumorales como en células derivadas de éstas.

### EPIGENÉTICA Y RESISTENCIA A LA RADIOTERAPIA

La epigenética se refiere al control de la expresión genética que no involucra cambios en la secuencia del ADN (metilación de citosinas, acetilación de histonas o degradación del RNA mensajero), conllevando a cambios que son heredables. Los patrones epigenéticos han sido muy vinculados a la respuesta al tratamiento oncológico incluyendo quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia.

En un estudio que tuvo como objetivo comparar genes diferencialmente metilados en líneas de cáncer de pulmón radiosensibles (H460) y radioresistentes (H1299), se pudo identificar 1091 genes con distintos patrones de metilación. Se pudo observar 747 genes hipermetilados en la línea celular radioresistente, entre los que destacaron SERPINB5 y S100A6. La supresión de estos genes en la línea radiosensible confirió radioresistencia.

Por otro lado, se observaron 344 genes hipometilados sólo en las células radioresistentes, entre los que se destacaron los genes CAT y BNC1. Al suprimirse la expresión de estos dos genes en la línea radioresistente, las células adquirieron radiosensibilidad a las radiaciones ionizantes.<sup>29</sup>

Aunque la terapia dirigida contra la metilación sólo ha tenido más utilidad en tumores hematológicos, quizá se podrían sintetizar inhibidores contra las proteínas codificadas por genes hipometilados. Los patrones de metilación, sobre todo, la metilación del promotor del gen MGMT han sido vinculados al pronóstico de tumores cerebrales tratados con temozolamida y radioterapia.<sup>30,31</sup>

### USO DE TECNOLOGÍA DE ALTO RENDIMIENTO PARA LA BÚSQUEDA DE BIOMARCADORES

En los últimos años hemos asistido a una explosión de publicaciones de genomas y perfiles genéticos de diversos cánceres. Las diversas plataformas genéticas han ido perfeccionándose y las técnicas de secuenciamiento han evolucionado conjuntamente con complejos algoritmos que nos permiten obtener data genética a un costo bajo y en un tiempo corto, mientras que la pregunta que permanece constante es si estamos preparados para incorporar toda esa avalancha de datos en la clínica.<sup>32,33</sup>

Hoy en día hay diversas bases de datos que tienen disponibles los resultados de perfiles de expresión genética, secuenciamiento y otro tipo de evaluaciones en diversas neoplasias con diversos tratamientos incluyendo la radioterapia. Entre estos sitios públicos tenemos en primer lugar al proyecto TCGA<sup>34</sup>, siglas de *The Cancer Genome Atlas*, que incluye datos moleculares de 20 tipos de cánceres. Otros sitios incluyen al *Gene Omnibus Expression*<sup>35</sup> y array express<sup>36</sup> que tienen datos de genómica funcional de diversos tipos de muestras, de diferentes organismos, donde se incluyen además tumores humanos.

Existen algunas iniciativas para construir perfiles genéticos de radioresistencia. Tales como **Wong et al. (2005)** que desarrolló un predictor genético para

la respuesta a la radioterapia en el cáncer de cuello uterino, encontrando 40 genes relacionados con este proceso.<sup>37</sup> Iniciativas similares se han realizado para identificar genes relacionados con radiosensibilidad y radioresistencia en líneas celulares de cáncer de páncreas<sup>38</sup> y cáncer de pulmón, llegándose a identificar 1463 genes diferencialmente expresados entre líneas celulares radiosensibles y radioresistentes, observándose que la baja expresión de TP53I3 estaba vinculado a la radioresistencia, la cual era revertida al expresar este gen.<sup>39</sup> Se han identificado firmas genéticas de 10 genes que predicen radiosensibilidad en el cáncer de mama<sup>40</sup>, mientras que el grupo japonés RadGenomics, ha logrado identificar perfiles genéticos de radioresistencia.<sup>41</sup>

### ¿QUÉ ES LO QUE ESPERA EL RADIO-ONCÓLOGO DE UN BIOMARCADOR?

La radiobiología nos permite conocer los procesos que gobiernan la respuesta a la radioterapia, y el conocimiento detallado de los mecanismos involucrados en este proceso nos ayudará a seleccionar biomarcadores que nos indiquen el tipo adecuado de tratamiento tanto en términos de intensidad de dosis, tipo de fraccionamiento o modalidad de entrega de radiación (**figura 3**).

Si bien es cierto que la radioterapia está enfocada al control locoregional de la enfermedad, un tratamiento optimizado nos podría ayudar a eliminar, no solo el tumor, sino además las células madre tumorales, las que son responsables de la recurrencia. Aunque la generación y evolución de clonas radioresistentes o en general, insensibles al tratamiento, es en principio un proceso estocástico o jerárquico<sup>42</sup>, la administración oportuna de tratamientos que incluyan radioterapia y/o terapia sistémica, brindan una mejor oportunidad de control locoregional de la enfermedad.

Aunque han habido impresionantes avances tecnológicos que han permitido escalar las dosis de radiación que son administradas a un tumor, muchos cálculos teóricos obtenidos de experimentos in vitro, sugieren que esto no es suficiente para lograr vencer la radioresistencia; por ejemplo, la fracción de células que sobrevive luego de 2 Gy de radiación, está entre el 20% - >85%, por lo que dosis fraccionadas más altas requeridas para poder curar algunos tumores, podrían no ser clínicamente factibles (revisado en **Schae et al., 2005**).<sup>43</sup> En tal caso debemos encontrar biomarcadores no solo de pronóstico, sino además blancos para drogas radiosensibilizadoras.

Actualmente vivimos en una época donde la exploración de biomarcadores esta eventualmente enfocada a la búsqueda de factores predictivos o

pronósticos con respecto al tratamiento sistémico. Nosotros estamos firmemente convencidos que en el futuro, el empleo de biomarcadores individuales, o perfiles genéticos, identificados en una biopsia, nos ayudará a elegir mucho mejor la estrategia de tratamiento y determinará el pronóstico de manera integral. Las nuevas generaciones de radio oncólogos deben conocer aspectos moleculares y físicos muy profundos de la respuesta y mecanismos de resistencia a las radiaciones ionizantes. Una revisión del registro de ensayos clínicos clinicalTrials.gov, muestra que existen pocos estudios clínicos enfocados a la exploración de biomarcadores para la radioterapia. (figura 4)

El uso de la radioterapia es controversial cuando la enfermedad tiene características adversas (ejemplo: tipo histológico, estadio clínico, etc.), sin embargo muchas respuestas están en el perfil genético de los tumores. Uno de los ejemplos más notables en la oncología es la introducción del score de recurrencia en el cáncer de mama que permite estratificar riesgos en los pacientes para seleccionar quienes no se beneficiarán con el tratamiento de quimioterapia adyuvante.<sup>44</sup> Es muy posible que la radioterapia tenga la misma evolución, que nos permitirá identificar tempranamente a aquellos pacientes que serán beneficiados o no con la radioterapia, en los que se podrá evitar las toxicidades de este tipo de tratamiento, y seguramente, conociendo los mecanismos moleculares de resistencia, nos permitirá diseñar drogas radio sensibilizadoras.

## CONCLUSIONES

Existe un gran potencial en el uso de biomarcadores para individualizar la radioterapia. Las mejoras tecnológicas en la entrega de radiación, junto con la evaluación de factores intrínsecos o extrínsecos del tumor, permitirá mejores probabilidades de control de la enfermedad. La búsqueda será no solo enfocada al pronóstico de la enfermedad, sino además centrará mucho la atención en el potencial terapéutico predictivo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 19/diciembre/2013.
- Connell PP, Hellman S. Advances in radiotherapy and implications for the next century: a historical perspective. *Cancer Res* 2009;69:383-92.
- Liauw SL, Connell PP, Weichselbaum RR. New paradigms and future challenges in radiation oncology: an update of biological targets and technology. *Sci Transl Med* 2013;5:173sr2.
- Pratt RH, Ron A, Tseng HK. Atomic Photoelectric Effect Above 10 keV. *Rev. Mod. Phys* 1973. 45, 273-325.
- Compton AH. A Quantum Theory of the Scattering of X-rays by Light Elements. *Phys Rev* 1923;21:483-502.
- Hubell. Electron-positron pair production by photons: A historical overview. *Radiation Physics and Chemistry* 2006; 75:614-623.
- Boag JW. The time scale in radiobiology. 12th Failla memorial lecture. In Nygaard OF, Adler HL, Sinclair WK (eds). *Radiation Research Proceedings of the 5th International Congress of Radiation Research*. New York: Academic Press 1975:9-29.
- Withers HR. The 4 R's of radiotherapy. In: J. T. Lett and H. Alder (eds.), *Advances in Radiation Biology*, Vol. 5, pp. 241-271. New York: Academic Press, 1975.
- Chakravarti A, Dicker A, Mehta M. The contribution of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling pathway to radioresistance in human gliomas: a review of preclinical and correlative clinical data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:927-31.
- Duru N, Fan M, Candas D, et al. HER2-associated radioresistance of breast cancer stem cells isolated from HER2-negative breast cancer cells. *Clin Cancer Res* 2012;18:6634-47.
- Kelley MR. Future directions with DNA repair inhibitors: A roadmap for disruptive approaches to cancer therapy. En: Kelly MR. *DNA Repair in cancer therapy. Molecular targets and clinical applications*. Academic Press 2012. Primera Ed. pp:301-310.
- Falck J, Mailand N, Syljuåsen RG, et al. The ATM-Chk2-Cdc25A checkpoint pathway guards against radioresistant DNA synthesis. *Nature*. 2001 Apr 12;410:842-7.
- Tribius S, Pidel A, Casper D. ATM protein expression correlates with radioresistance in primary glioblastoma cells in culture. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:511-23.
- Roosink F, Wieringa HW, Noordhuis MG, et al. The role of ATM and 53BP1 as predictive markers in cervical cancer. *Int J Cancer*. 2012;131:2056-66.
- Jameel JK, Rao VS, Cawkwell L, et al. Radioresistance in carcinoma of the breast. *Breast*. 2004;13:452-60.
- Bertout JA, Patel SA, Simon MC. The impact of O2 availability on human cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:967-75.
- Greer SN, Metcalf JL, Wang Y, et al. The updated biology of hypoxia-inducible factor. *EMBO J* 2012;31:2448-60.
- Zhu Y, Zhao T, Itasaka S, Zeng L, et al. Involvement of decreased hypoxia-inducible factor 1 activity and resultant G1-S cell cycle transition in radioresistance of perinecrotic tumor cells. *Oncogene*. 2013;32:2058-68.
- Shiao SL, Coussens LM. The tumor-immune microenvironment and response to radiation therapy. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2010;15:411-21.
- Baskar R. Emerging role of radiation induced bystander effects: Cell communications and carcinogenesis. *Genome Integr* 2010;1:13.
- Matsumoto H, Hayashi S, Hatashita M, et al. Induction of radioresistance by a nitric oxide-mediated bystander effect. *Radiat Res*. 2001;155:387-96.
- Prise KM, O'Sullivan JM. Radiation-induced bystander signaling in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2009;9:351-360.
- Zipori D. The nature of stem cells: state rather than entity. *Nat Rev Genet*. 2004;5:873-8.
- Gupta PB, Chaffer CL, Weinberg RA. Cancer stem cells: mirage or reality? *Nat Med*. 2009;15:1010-2.
- Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer* 2005;5:275-84.
- Bartelink H, Roelofsens F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997;15:2040-9.
- Guckenberger M, Wulf J, Mueller G, et al. Dose-response relationship for image-guided stereotactic body radiotherapy of pulmonary tumors: relevance of 4D dose calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:47-54.
- Haensgen G, Krause U, Becker A, et al. Tumor hypoxia, p53, and prognosis in cervical cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:865-72.
- Kim EH, Park AK, Dong SM, et al. Global analysis of CpG methylation reveals epigenetic control of the radiosensitivity in lung cancer cell lines. *Oncogene* 2010;29:4725-31.
- Rivera AL, Pelloski CE, Gilbert MR, et al. MGMT promoter methylation is predictive of response to radiotherapy and prognostic in the absence of adjuvant alkylating chemotherapy for glioblastoma. *Neuro Oncol* 2010;12:116-21.

31. Gonzalez-Astorga B, Luque R, Castellon V, *et al.* MGMT promoter methylation status and MGMT and CD133 immunohistochemical expression as prognostic markers in glioblastoma patients treated with temozolomide plus radiotherapy. ECCO 2013. Abstract 3366.
32. Biesecker LG, Burke W, Kohane I, *et al.* Next-generation sequencing in the clinic: are we ready? *Nat Rev Genet.* 2012;13:818-24
33. Moreau Y, Tranchevent LC. Computational tools for prioritizing candidate genes: boosting disease gene discovery. *Nat Rev Genet.* 2012;13:523-36.
34. TCGA. <http://cancergenome.nih.gov/>
35. Gene Expression Omnibus. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>
36. Array Express. <http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/>
37. Wong YF, Selvanayagam ZE, Wei N, *et al.* Expression genomics of cervical cancer: molecular classification and prediction of radiotherapy response by DNA microarray. *Clin Cancer Res.* 2003;9:5486-92.
38. Ogawa K, Utsunomiya T, Mimori K, *et al.* Differential gene expression profiles of radioresistant pancreatic cancer cell lines established by fractionated irradiation. *Int J Oncol* 2006;28:705-13.
39. Lee YS, Oh JH, Yoon S, *et al.* Differential gene expression profiles of radioresistant non-small-cell lung cancer cell lines established by fractionated irradiation: tumor protein p53-inducible protein 3 confers sensitivity to ionizing radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:858-66.
40. Eschrich SA, Fulp WJ, Pawitan Y, *et al.* Validation of a radio-sensitivity molecular signature in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:5134-43.
41. Ishikawa K, Koyama-Saegusa K, Otsuka Y, *et al.* Gene expression profile changes correlating with radioresistance in human cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:234-45.
42. Dick JE. Looking ahead in cancer stem cell research. *Nat Biotechnol.* 2009;27:44-6.
43. Schae D, McBride WH. Counteracting tumor radioresistance by targeting DNA repair. *Mol Cancer Ther* 2005;4:1548-50.
44. Ross JS, Hatzis C, Symmans WF, Puztai L, Hortobágyi GN. Commercialized multigene predictors of clinical outcome for breast cancer. *Oncologist.* 2008;13:477-93.

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

## Avances en Inmunoterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón

Immunotherapy advances for lung cancer treatment

Carlix Arroyo<sup>1</sup> y Luis Raez<sup>2</sup>

RESUMEN	ABSTRACT
<p>El cáncer de células no pequeñas de pulmón es la primera causa de mortalidad en el mundo. Lamentablemente la quimioterapia sistémica ha alcanzado una meseta en cuanto a su efectividad por ende nuevos enfoques son necesarios para el tratamiento. La Inmunoterapia activa específica (producción de vacunas) es un área de la oncología que rápidamente se está expandiendo con resultados prometedores. La Sipuleucel-T para el tratamiento de cáncer prostático fue la primera vacuna para el cáncer aprobada por la FDA. En cuanto al campo de cáncer de pulmón, hay múltiples vacunas enfocadas en realizar una actividad específica anti-tumoral en el cáncer de pulmón de células no pequeñas. Estas vacunas están siendo actualmente investigadas por ensayos clínicos. Vacunas completas como Belagenpumatucel-L y vacunas antígeno-específicas como L-BLP25, TG4010, vacunas EGF y MAGE-A3 están pasando por la tercera fase de ensayos clínicos luego de haber demostrado resultados alentadores en ensayos clínicos previos.</p>	<p>Non small cell lung cancer is the leading cause of death worldwide. Systemic chemotherapy has reach a plateau in terms of its effectiveness, thus new treatment approaches are required. Active specific immunotherapy (vaccine production) is an area of oncology that is quickly expanding with promising results. The Sipuleucel -T for the treatment of prostate cancer was the first cancer vaccine approved by the FDA. Regarding the field of lung cancer there are multiple vaccines focused on creating an specific anti-tumor activity for non-small cell lung cancer. These vaccines are being currently investigated in clinical trials. Complete vaccines as Belagenpumatucel-L and antigen-specific vaccines and as L - BLP25, TG4010, EGF vaccines and MAGE-A3 are going through the third phase of clinical trials after having shown encouraging results in previous clinical trials .</p>

**Palabras clave:** Inmunoterapia, cáncer de pulmón, Belagenpumatucel-L, antígeno asociado a melanoma A3(MAGE-A3), L-BLP25, TG4010 y CIMAVax.

**Keywords:** Immunotherapy, lung cancer, Belagenpumatucel-L, melanoma-associated antigen A3 (MAGE-A3), L-BLP25, TG4010 and CIMAVax.

### Afiliaciones:

1, Servicio de Medicina Interna. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Peru

2, Memorial Cancer Institute. Memorial Health Care System. Herbert Wertheim College of Medicine. Florida International University (FIU)

### Autor para correspondencia:

Luis Raez

Herbert Wertheim College of Medicine. Florida International University (FIU).

801 N. Flamingo Road, Suite 11. Pembroke Pines, FL 33028

Teléfono: (954) 844-6868 Fax: (954) 443-4747

E-mail: lraez@mhs.net

Recibido el de de 201

Aceptado para publicación el de de 201

### INTRODUCCIÓN

Cada año, el cáncer de pulmón es responsable por más de un millón 300 mil muertes a nivel mundial, de las cuáles, específicamente el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), involucra el 85% de nuevos casos diagnosticados. El pronóstico de esta neoplasia es muy pobre, incluso en aquellos pacientes en el estadio I, quienes pueden tener una mortalidad en 5 años de hasta en 40% luego de la resección. La quimioterapia sistémica, aparte de ocasionar múltiples efectos colaterales, es conocida por haber alcanzado una "meseta en su eficacia", ya

que las nuevas drogas, a pesar de su menor toxicidad, no ha demostrado mejorar la sobrevida de manera importante, siendo evidente la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas. El campo de la inmunoterapia se ha vuelto muy activo en los últimos años, con múltiples estudios que han desterrado el falso concepto de que el cáncer de pulmón no es inmunosensitivo y en el que no se puede generar una respuesta inmune. Sin embargo, la creación de vacunas no es simple, ya que la selección de antígenos debe ser cuidadosa para evitar el fracaso debido a los mecanismos de escape del tumor. A pesar de esto, investigadores

han encontrado antígenos y coadyuvantes adecuados con el objetivo de contrarrestar el escape inmune inducido por el tumor.

### **Belagenpumatucel (Lucanix)**

Belagenpumatucel-L es una vacuna alogénica, creada por la transfección de cuatro líneas celulares de CPCNP con un plásmido que contiene el transgen TGF-beta 2 anti sentido. El incremento de los niveles del factor de crecimiento transformante (TGF-  $\beta$ 2) se correlaciona directamente con la inmunosupresión e inversamente con el pronóstico para el CPCNP. La vacuna Belagenpumatucel actúa induciendo una respuesta de linfocitos T citotóxicos contra las células CPCNP huésped y además suprime la producción de TGF-beta 2. Prometedores resultados fueron observados en un ensayo clínico de fase II que seleccionó 75 pacientes con CPCNP.

Los pacientes (en estadios II-IV) fueron randomizados para recibir una de las tres dosis de la vacuna (1,25; 2,5 ó  $5 \times 10^6$  células/inyección). La vacuna se aplicó por vía intradérmica y con una periodicidad mensual o bimensual, hasta llegar a un máximo de 16 aplicaciones. Los pacientes que recibieron  $2,5 \times 10^6$  células/inyección o más (dosis altas), tuvieron mejores tasas de supervivencia a uno y dos años (68% y 52%, respectivamente).

Se obtuvo una tasa de respuesta parcial del 15% en pacientes en estadio tardío (n= 61), lo cual denota entre estos pacientes, un aumento en la producción de citocinas (IL-4, IL-6) y del interferón gamma. Los efectos secundarios fueron principalmente locales, incluyendo eritema y dolor en el sitio de la inyección; también se documentó un caso de leucemia mielógena crónica, sin embargo, esto fue investigado a fondo y catalogado más adelante como no relacionado con la vacuna.

Actualmente, un ensayo de fase III, denominado STOP (por sus siglas en inglés) se encuentra en curso. Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que busca evaluar a belagenpumatucel-L como terapia de mantenimiento para pacientes con CPCNP en estadios III y IV. El criterio principal es la comparación de la supervivencia global de los pacientes con estadio III ó IV de CPCNP tratadas con placebo vs. belagenpumatucel-L.

Los pacientes elegibles deben haber respondido a un régimen de quimioterapia basada en platino o tener enfermedad estable después de la misma. Después de esto, el grupo de tratamiento recibirá la mejor atención de soporte, más inyecciones de placebo. La fecha de finalización del estudio estaba estimada para octubre del 2012 y nos encontramos a la espera de los resultados.

### **MAGE-A3**

Vacuna elaborada a partir de la proteína recombinante purificada de MAGE- A3 (antígeno asociado a melanoma). La razón por la que esta proteína es adecuada para la inmunoterapia es que se expresa únicamente en la superficie de las células cancerosas. Las células normales no expresan MAGE-A3. Además, se ha demostrado que esta familia de proteínas está presente en aproximadamente el 35% de los casos de CPCNP y su presencia puede estar asociada con pobres resultados.

Un ensayo clínico de fase II que incluyó a 182 pacientes, mostró resultados alentadores. Después de haber sido randomizados (placebo o vacuna), los pacientes con resección completa de CPCNP en estadio IB ó II, recibieron inyecciones cada 3 semanas hasta alcanzar las 5 dosis y luego cada 3 meses durante dos años. Los pacientes que se encontraban en el grupo de la vacuna tuvieron un 27% de mejoría en cuanto a la supervivencia y el tratamiento fue reportado como bien tolerado.

Posteriormente, se diseñó el estudio MAGRIT (MAGE-A3 como inmunoterapia adyuvante para cáncer de pulmón de células no pequeñas). Este estudio de fase III, multicéntrico y doble ciego, está en curso y su objetivo principal es la supervivencia libre de enfermedad. Los pacientes en estadio IB, II y IIIA CPCNP enrolados debían tener una resección completa del tumor, luego fueron randomizados (vacuna o placebo) para recibir 13 inyecciones de la durante 27 meses. La fecha de finalización del estudio está estimada para octubre del año 2016.

### **Vacunas L-BLP25 (Stimuvax) y TG4010**

Estos dos agentes son vacunas dirigidas a la proteína mucina-1 (MUC1). Esta es una proteína transmembrana que genera la tumorigénesis y la resistencia a los agentes que dañan el ADN. Se sobreexpresa de forma anormal, en células de CPCNP y se asocia con un mal pronóstico de la enfermedad.

Stimuvax es una vacuna liposomal, que consta de péptido MUC1 además de un monofosforil lípido que funciona como un adyuvante. Un ensayo de fase II con Stimuvax reclutó 171 pacientes en estadio IIIB ó IV después de una primera línea de quimioterapia. Los pacientes recibieron una dosis única de ciclofosfamida, en el brazo de tratamiento recibieron 8 vacunas semanales y en el brazo de placebo recibieron mejor cuidado de apoyo. Si bien los resultados generales del estudio no alcanzaron significancia estadística, en los pacientes con estadio IIIB hubo una mejoría en la mediana de supervivencia de 30,6 meses (grupo con la vacuna) frente a 13,3 meses en el grupo de placebo. Los efectos adversos eran principalmente síntomas de

gripe, trastornos gastrointestinales (atribuidos a la ciclofosfamida) y las reacciones por la inyección.

Actualmente se está desarrollando un estudio aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo en pacientes con estadio III irresecable y enfermedad estable o respuesta objetiva después de la quimioterapia primaria. La variable principal es la supervivencia global y los pacientes serán aleatorizados para recibir mejor atención de soporte o ciclofosfamida, seguido de 8 vacunas semanales después de lo cual se dará vacunas de mantenimiento a intervalos de 6 semanas. La fecha de finalización del estudio se estima en septiembre de 2014.

Por otro lado, G4010 se basa en un poxvirus (virus vaccinia Ankara modificado) que contiene las secuencias de codificación para la MUC1 humana y la IL-2.<sup>14</sup>

La vacuna está diseñada para inducir una respuesta inmune celular contra las células que expresan MUC1. En un ensayo de fase II, TG4010 fue evaluada en combinación con quimioterapia de primera línea en 65 pacientes con estadio IIIB y IV de CPCNP.<sup>15</sup>

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir la vacuna más cisplatino y vinorelbina (brazo 1) o únicamente la vacuna (brazo 2). Los pacientes del brazo 2 recibieron la vacuna hasta la progresión de la enfermedad, luego de la cual se les administró la quimioterapia TG4010 al igual que en el brazo 1.

Una respuesta parcial del 29,5% (n=13) se encontró entre los pacientes incluidos en el brazo 1, mientras que en el brazo 2, dos pacientes alcanzaron enfermedad estable por más de 6 meses a una respuesta completa y parcial en un brazo 2.

Es importante resaltar que las medianas de supervivencia global para el brazo 1 y 2 fueron de 12,7 y 14,9 meses, respectivamente; así mismo, las tasas de supervivencia fueron del 53% y 60%, respectivamente. Los efectos secundarios más comunes incluyeron síntomas como los de la gripe, reacciones de la inyección y fatiga.

Este estudio fue seguido de un ensayo de Fase IIb en 140 pacientes que recibieron cisplatino y gemcitabina con la vacuna o el mismo régimen de quimioterapia sin TG4010.<sup>16</sup>

La supervivencia global reportada fue de 18 meses en el grupo de la vacuna frente a 11 meses en el grupo de quimioterapia solamente. Las tasas de respuesta fueron del 43% en los pacientes que recibieron la vacuna frente al 27% en pacientes que recibieron solo quimioterapia.

Adicionalmente, un mejor resultado clínico se observó en los pacientes en el brazo TG4010 que tenían niveles normales de linfocitos con un fenotipo de células NK activadas.

Por último, se encuentra en curso un estudio fase IIb/III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con TG4010. Los pacientes con CPCNP en estadio IV recibirán terapia de primera línea con o sin la inmunoterapia con TG4010. Las medidas primarias de resultado serán la SLP y SG. El estudio está actualmente reclutando pacientes y su fecha estimada de finalización es diciembre de 2016.

### **Vacuna EGF (Cimavax)**

Esta vacuna consiste en la conjugación del EGF humano recombinante con la proteína P64K de *Neisseria meningitidis* que actúa como una proteína portadora y se administra con un adyuvante.

CimaVax está dirigida a provocar una respuesta inmune contra el antígeno específico EGF, evitando su unión al receptor y por lo tanto inhibiendo el crecimiento del tumor.

Un ensayo clínico de fase II incluyó a 80 pacientes con estadio IIIB / IV de CPCNP después de terminar la quimioterapia de primera línea.<sup>19,20</sup>

Fueron randomizados para recibir el mejor cuidado de soporte o CIMAVAX, administrado en 5 dosis de inducción, seguida de inyecciones mensuales.

En el brazo que recibió la vacuna se observó una correlación inversa entre los títulos de anticuerpos anti-EGF y la concentración de EGF en suero. Las medianas de SG fueron 6,47 y 5,33 meses en los pacientes que recibieron la vacuna versus los que no la recibieron, respectivamente; sin embargo, los pacientes que alcanzaron una buena respuesta de anticuerpos (el doble del nivel original de anti-EGF) tenían una sobrevida global de 11,7 meses.<sup>21</sup>

Un ensayo de fase III ha incluido 579 pacientes con CPCNP avanzado que habían respondido a la primera línea de quimioterapia. Los pacientes fueron estratificados por edad (mayores o menores de 60 años) y fueron randomizados para recibir CIMAVAX o mejor atención de apoyo. Este ensayo está actualmente en curso; Los primeros reportes preliminares informaron un incremento significativo en la supervivencia de los pacientes que recibieron la vacuna.<sup>22</sup>

## **CONCLUSIONES**

Luego de muchos años sin que la inmunoterapia muestre un mayor éxito, finalmente hemos encontrado antígenos con los que podemos

estimular la respuesta inmune contra el CPCNP. Este es un momento muy importante, porque como se expuso previamente, la quimioterapia ya alcanzó una meseta de eficacia, mientras que los nuevos agentes aprobados, a pesar de ser menor tóxicos, no han contribuido a una mejora significativa de los resultados terapéuticos. Muchas veces los resultados de los estudios clínicos de nuevas drogas son negativos, pero gracias a la identificación de los antígenos adecuados, la inmunoterapia está mostrando resultados preliminares alentadores, mientras se esperan los resultados de los estudios clínicos de fase III, los que estarán disponibles dentro de 3 años. La inmunoterapia ciertamente es una prometedora opción terapéutica con muy poca toxicidad.

### BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69–90.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:411–22.
- Holt GE, Podack ER, Raez LE. Immunotherapy as a strategy for the treatment of nonsmall cell lung cancer. *Therapy.* 2011;8:43–54.
- Gross S, Walden P. Immunosuppressive mechanisms in human tumors: Why we still cannot cure cancer? *Immunol Lett.* 2008;116:7–14.
- Nemunaitis J, Dillman RO, Schwarzenberger PO, et al. Phase II study of belagenpumatucel-L, a transforming growth factor beta -2 antisense gene-modified allogeneic tumor cell vaccine in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:4721–30.
- Clinicaltrials.gov: Phase III Lucanix vaccine therapy in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) following front-line chemotherapy (STOP). [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00676507](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00676507).
- Sienel W, Varwerk C, Linder A, et al. Melanoma associated antigen (MAGE)-A3 expression in stages I and II non-small cell lung cancer: results of a multi-center study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25:131–4.
- Vansteenkiste J, Zielinski M, Linder A, et al. Final results of a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled phase II study to assess the efficacy of MAGE-A3 immunotherapeutic as adjuvant therapy in stage IB/II nonsmall cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2007;25:7554 (Meeting Abstracts).
- Clinicaltrials.gov: GSK1572932A antigen-specific cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with non-small-cell lung cancer. [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00480025](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00480025). Accessed 1 Feb. 2012.
- Raina D, Kosugi M, Ahmad R, et al. Dependence on the MUC1-C oncoprotein in non-small-cell lung cancer cells. *Mol. Cancer Ther.* 2011;10:806–16.
- Butts C, Murray N, Maksymiuk A, et al. Randomized phase IIB trial of BLP25 liposome vaccine in stage IIB and IV nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:6674–81.
- Butts C, Maksymiuk A, Goss G, et al. A multicentre phase IIB randomized controlled study of BLP25 liposome vaccine (L-BLP25 or Stimuvax) for active specific immunotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC): updated survival analysis: B1-01. *J Thor Oncol.* 2007;2:s332–3.
- Butts C, Murray RN, Smith CJ, et al. A multicenter openlabel study to assess the safety of a new formulation of BLP25 liposome vaccine in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2010;11:391–5.
- Clinicaltrials.gov: Cancer vaccine study for unresectable stage III non-small-cell lung cancer. [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00409188](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00409188). Accessed 1 Feb 2012.
- Rochlitz C, Figlin R, Squiban P, et al. Phase I immunotherapy with a modified vaccinia virus (MVA) expressing human MUC1 as antigen-specific immunotherapy in patients with MUC1-positive advanced cancer. *J Gene Med.* 2003;5:690–9.
- Ramlau R, Quoix E, Rolski J, et al. A phase II study of Tg4010 (Mva-Muc1-IL2) in association with chemotherapy in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3:735–44.
- Acres B, Quoix E, Ramlau R, et al. Biomarkers associated with clinical outcome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with TG4010. *J Clin Oncol.* 2009;27:3027 (Meeting Abstracts).
- Clinicaltrials.gov: Immunotherapy with TG4010 in patients with advanced non-small-cell lung cancer <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01383148>. Accessed 1 Feb 2012.
- Rodríguez G, Albisa A, Viña L, et al. Manufacturing process development for an epidermal growth factor-based cancer vaccine. *Int Biopharm.* 2008;21:36–42.
- Gonzalez G, Crombet T, Catala M, et al. A novel cancer vaccine composed of human recombinant epidermal growth factor linked to a carrier protein: report of a pilot clinical trial. *Ann Oncol.* 1998;9:431–5.
- García B, Neninger E, De la Torre A, et al. Effective inhibition of the epidermal growth factor/epidermal growth factor receptor binding by anti-epidermal growth factor antibodies is related to better survival in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with the epidermal growth factor cancer vaccine. *Clin Cancer Res.* 2008;14:840–6.
- Neninger E, De la Torre A, Osorio M, et al. Phase II randomized controlled trial of an epidermal growth factor vaccine in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1452–8.
- ClinicalTrials.gov: A randomized trial to study the safety and efficacy of EGF cancer vaccination in late-stage (IIB/IV) non-small cell lung cancer patients (NCT 01444118). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01444118>.

**Declaración de conflictos de intereses:** CA no presenta conflictos de interés, LR recibió soporte para investigación de Merck Serono y GSK.

**Carcinos** se encuentra indizada en:

**LIPECS**

Base de datos de la Literatura Peruana en Ciencias de la Salud  
<http://repebis.upch.edu.pe/php/index.php>



Sistema de Bibliotecas Virtuales—UNMSM  
<http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/carcinos/portada.htm>



EBSCO  
<http://search.ebscohost.com>



Free Medical Journals  
<http://www.freemedicaljournals.com/link21.php?Id=3660>

**Journals for Free**

Journals for Free  
<http://www.journals4free.com/link.jsp?!=26115401>

*Encuétranos también en:*



Oncosalud  
<http://www.oncosalud.com.pe/mundo-medico>

## INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

*Carcinos* es una revista de investigación científica cuyo objetivo es la divulgación científica de investigaciones originales, temas de revisión, casos clínicos y otros artículos de naturaleza científica orientada a la oncología.

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. Nuestra revista está dirigida principalmente a profesionales de la salud que se desempeñan en las diferentes áreas que la oncología pueda involucrar y, en forma secundaria, pero no menos importante, esta dirigida a cualquier lector interesado en obtener conocimientos sobre los temas tratados en nuestra revista, y en quienes esperamos, el cáncer se torne en un tema de interés.

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](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](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](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](mailto:carcinomas@oncosalud.com.pe), o en forma impresa en las oficinas de la revista (Guardia Civil 571, San Borja).



# TOMA EL CONTROL EN LA DETECCIÓN Y MANEJO DEL CÁNCER CON PET CT

MILES DE  
PACIENTES  
HAN SIDO  
BENEFICIADOS

El tomógrafo más moderno y preciso del Perú ahora a su disposición. Gracias a su avanzada tecnología se pueden conseguir imágenes muy claras de la localización de la neoplasia, permitiendo una mayor exactitud en el diagnóstico y la reducción de cirugías innecesarias, entre otros beneficios.



PET CT PERU S.A. 652-3815



Av. Petit Thouars 4340 - 4344, Miraflores - Lima  
E-mail: informes@petctperu.com | www.petctperu.com



CENTRO DE MEDICINA NUCLEAR E IMAGENOLÓGIA MOLECULAR