Carcinos

Revista de Investigación Oncológica

Número 1, Volumen 2, Julio 2012

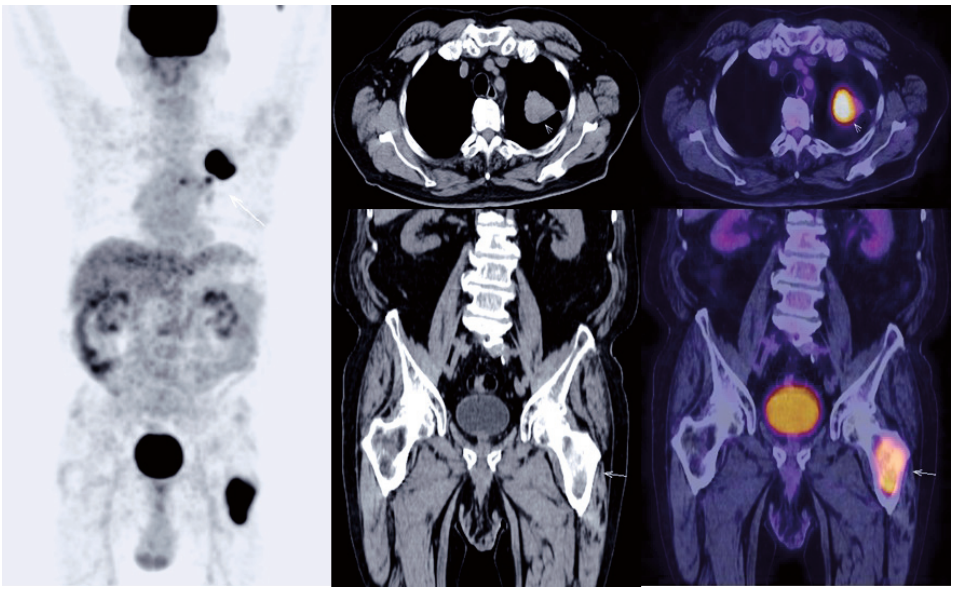


Imagen de la portada: PET/CT que muestra lesiones hipermetabólicas de un cáncer de pulmón de células no pequeñas (ver artículo de ***Palomino J***).

Carcinos
ISSN 2222-5730
Depósito legal en la Biblioteca Nacional del Perú Nº2011-08362

Carcinos es una publicación semestral de la Dirección Científica y Académica de Oncosalud

Dirección:
Av. Guardia Civil 571, San Borja
Lima 41— Perú
Teléfono: 511 5137900 Anexo 1292
Fax: ++511 224 2483
Email: Carcinos@oncosalud.com.pe

Tiraje: 1000 ejemplares
Impreso en Impreso por Industria Gráfica Cimagraf S.R.L.
www.cimagraf.com.pe
Septiembre 2012

Oncosalud
auna

Contenido

Editorial Páginas

Aguilar A. **Marcadores tumorales: Multifacéticos y controversiales……..….01**

Artículos Originales

***Garcés M, et al*. Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial…….……03**

***Schwarz et al.* Evaluación de factores pronósticos en pacientes con adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar…….…….13**

Temas de Revisión

***Pinto J, et al.* El antígeno prostático específico (PSA): Biología y utilidad en el despistaje del cáncer de próstata ….……...21**

***Palomino J, et al.* Rol de la ^{18}F-FDG PET/CT en el cáncer pulmonar de células no pequeñas……...…….29**

Correspondencia

***Alfaro M, et al.* Valoración del dolor en pacientes oncológicos en agonía…..……38**

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

PUBLICA EN ESPAÑOL, PUBLICA EN *CARCINOS*

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

Volumen 1 ■ Número 2 ■ Julio 2012

Carcinos Καρκίνος

Editorial

Marcadores tumorales:

Multifacéticos y controversiales

Dr. Alfredo Aguilar Cartagena
Director de *Carcinos*

En la actualidad, para el manejo óptimo de pacientes con cánceres específicos, el uso de marcadores tumorales (MT) es mandatorio.[1]. Sin embargo, pese a su cada vez más necesario uso, surgen en el tiempo evidencias que contribuyen a diferenciarlos cada vez más, dadas las diversas funciones para las que se aprovecha la información que cada cual nos puede brindar.

Los MT han sido motivo de numerosas definiciones pero quizás la propuesta por el *National Cancer Institute* establece sus características más cerca a la realidad. Sustancias producidas por las células tumorales, o por otras células corporales, en respuesta al cáncer o a ciertas condiciones benignas; que pueden ser halladas en varios fluidos corporales o especímenes de tejidos. Diferentes MT pueden ser encontrados en diferentes tipos de cáncer y los niveles de un mismo MT pueden estar alterados en más de un tipo de cáncer; y por último los niveles de los MT no están alterados en todas las personas con cáncer, especialmente en las estadios iniciales. Todas estas posibilidades, contradictorias algunas, no pueden ser explicadas en su totalidad por la ciencia, de allí que tendrán que ser correlacionados con otros criterios (biopsias, imágenes y datos clínicos) para que su utilidad sea realmente relevante.

La aparición de un MT y su concentración están relacionadas a la génesis y crecimiento de los tumores malignos. Se dice que un MT ideal debe ser altamente sensible, específico y confiable con alto valor pronóstico y correlacionado con el estadio del tumor. Sin embargo ninguno de los marcadores estudiados hasta la fecha cumple con todos estos criterios, pero a pesar de estas limitaciones muchos sí han demostrado excelente relevancia clínica en diferentes tipos de cáncer.[2]

La ayuda que brindan se puede dar en la prevención primaria y secundaria del cáncer, detección de la progresión y de la recurrencia de enfermedad, monitoreo de respuesta a las terapias, y hasta tienen valor pronóstico indicando sensibilidad a ciertas drogas y son útiles como índice de supervivencia en algunos otros casos.[3]

Los marcadores clínicamente útiles incluyen el CEA, CA 125 y el PSA. Aún cuando éste último es ampliamente utilizado, el impacto en la reducción de la mortalidad por cáncer de próstata permanece aún por demostrar.[4]

Gran controversia se ha desatado últimamente en torno a su utilidad y mucho de esto nos explica el Dr. Carlos Vallejos en su artículo "El antígeno prostático específico (PSA): biología y su discutida utilidad en el despistaje del cáncer de próstata", que publica en nuestra presente edición. Pero al final de todo yo me quedo con la reflexión que nos hace David L Graham cuando dice que aun cuando tengamos ya bien definida la no utilidad del tamizaje con el PSA, tendrán que pasar una década o quizás más, antes de que sea uniformemente aceptada y es que el PSA está profundamente gravado en la vida de muchos hombres.[5] Nos dice también que si existe alguna posibilidad de poner fin a esta controversia, ésta estaría en los avances en análisis genómicos. "Muchos hombres - particularmente en occidente - se sientan en restaurantes, cafeterías o en los Mc Donald´s a discutir sus PSAs tan a menudo como lo hacen con sus puntajes logrados en el golf"

La medición de los MT es actualmente una de las áreas de más rápido desarrollo en medicina. Pero lo que me parece aún más fascinante es la forma cómo cada uno de ellos es seleccionado y etiquetado como tal. El inicio infaltable está en la investigación básica que muestra que existe un potencial MT, luego mediante la Investigación traslacional y la medicina basada en evidencia se demuestra el valor agregado que aporta a la asistencia en salud, continuará luego con su incorporación a las Guías de Práctica Clínica, sigue su aplicación en el manejo de los pacientes, y finalmente se observaran si hay cambios en los resultados del tratamiento. Estos últimos datos se utilizarán nuevamente en la investigación básica, traslacional y medicina basada en evidencia.[6]

Posteriormente son las Organizaciones que elaboran Guías de Práctica Clínica como la *American Society of Clinical Oncology, National Comprehensive Cancer Net*work, *National Academy of Clinical Biochemistry*, *College of American Pathologists,* las encargadas de revisar la literatura y proveer los

estándares para su aplicación.[7]

Mediante esfuerzos coordinados los centros de bases de datos de la AJCC, UICC y el SEER del National Cancer Institute conforman el equipo especial para el estudio de factores pronósticos (Prognostic Factors Task Force) para finalmente incorporarlos a los sistemas de estadiaje de los diferentes tipos de cáncer.

Así, una nueva "clase" de MT- los No Anatómicos- han sido agregados por el AJCC en sus ediciones 6° y 7° de su Manual de Estadificación. Se refiere a aquéllos componentes de las vías de señalización de los tumores y que se caracterizan por tener significancia pronóstica y por ser potenciales blancos terapéuticos (marcadores predicitivos)[8].

A algunos de estos nuevos MT es posible identificarlos también como biomarcadores, teniendo su mejor ejemplo en el HER 2 para cáncer de mama cuya identificación puede hacerse de varias formas como Inmunohistoquímica (IHC), hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), hibridación *in situ* cromogénica (CISH), hibridación *in situ* con plata (SISH), o la cuantificación de la Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (Q RT-PCR).

Otro grupo plenamente identificado lo constituyen aquéllos que derivan de la proliferación tumoral y que pueden ser utilizados de diferente forma según el tipo de cáncer. Así, en el linfoma non Hodgkin tipo Burkitt sirven para el diagnóstico. La medición de la proliferación se hace en base a un simple recuento de las mitosis como el SBR (grado histopatológico) en cáncer de mama; el índice de mitosis-cariorrexis en neuroblastoma que reconoce la dificultad para diferenciar entre células mitóticas y apoptóticas; la inmunohistoquímica que son proteínas especiales que se expresan durante el ciclo celular-usualmente con la síntesis de DNA-como por ejemplo el PCNA, Mib1, Ki-67; la citometría de flujo o análisis por imágenes anteriormente utilizada en cáncer de mama y que correlaciona la cantidad de DNA por célula con la fase del ciclo celular.

Finalmente tenemos otro grupo de MT conocidos también como perfiles de expresión genómica o "huella genética" – término que personalmente me resulta más explicativo - me refiero específicamente a Mamaprint (70 genes) y Oncotype Dx (21 genes) comúnmente utilizados en cáncer de mama, son utilizando especímenes de tumores correlacionados con datos de registros tumorales, se obtienen mediante expresión genética de microarrays de DNA y el uso de RT-PCR, permitiendo identificar 4 subtipos de cáncer de mama (basal-like, luminal A, luminal B, Her2-like) manteniendo una buena correlación con las variables patológicas; y también nos permite identificar índices de baja o alta probabilidad de recurrencia sin terapia adyuvante.[9,10]

En cáncer colorectal los biomarcadores más utilizados son KRAS y BRAF y en un futuro muy cercano el PIK3CA y PTEN nos permitirá identificar los casos cuádruple negativos, en tanto que otras neoplasias malignas en las que se han identificado biomarcadores son KIT (CD 117) en los GIST y JAK2 en neoplasias mieloproliferativas.

Así, con esta diversidad de MT de nueva cuña, tan multifacéticos como sorprendentes, el futuro de la terapia del cáncer será mucho más dirigida pero de vez en cuando nos planteará alguna nueva controversia.

Referencias:

1. Gálvez Ibáñez: Marcadores tumorales. Utilización por el médico de familia. FMC 2000; 7(S5): 21-6.
2. McShane, L.M., D.G. Altman, W. Sauerbrei, S.E. Taube, M. Gion, G.M. Clark for the Statistics Subcommittee of the NCI-EORTC Working Group on Cancer Diagnostics: REporting recommendations for tumor MARKer prognostic studies (REMARK). Eur J Cancer 2005;41:1690-96.
3. Michael J. Duffy et al J T Michael J. Duffy: Role of tumor markers in patients with solid cancers: A critical review. Eur J Int Med 2007; 18:175-84.
4. Shaiquel Jila, Andrzej Prystupa, Przemyslaw Krakowski, Wojciech Załuska, Jerzy Mosiewicz: A clinical guide to tumour markers categorized under cancer types –A review. J Trace Elem Med Biol 2010;24:14-9,
5. David L. Graham, MD: PSA: It's Here, Get Used To It. ASCO Connection. 13 Jan 2012.
6. Joe Pulliam, MD: Tumor Biomarkers. Kentucky Cancer Registry Fall Conference. Feb, 25 2011
7. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al: American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25:5287-312.
8. Shawver LK, Slamon DJ, Ullrich A. Smart drugs: tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. Cancer Cell 2002;1:117-23.
9. Hardisson D. Cáncer de mama y perfiles de expresión génica: hacia una terapia personalizada del cáncer. X Congreso Virtual hispanoamericano de Anatomía Patologica. 2009.
10. Simon R, Radmacher MD, Dobbin K, McShane LM. Pitfalls in the use of DNA microarray data for díagnostic and prognostic classification. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 14-8.

Volumen 2 ■ Número 1 ■ Julio 2012

Carcinos Καρκίνος

Artículo original

Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial

Influence of breast cancer subtypes determined by immunohistochemistry in the local and distant recurrence in patients that underwent surgery as first treatment

Milko Garcés[1], Joseph Pinto[2], Manuel Marcelo[3], Henry Gómez[4].

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea y es posible identificar, mediante técnicas simples, como la inmunohistoquímica, 4 subtipos con comportamiento biológico y clínico diferente. Nuestro objetivo fue evaluar la influencia de estos subtipos en las tasas de recurrencia local y a distancia **Métodos:** Se evaluó retrospectivamente 2047 pacientes con cáncer de mama unilateral tratadas primariamente con cirugía radical o conservadora. Los subtipos de cáncer de mama fueron categorizados en luminal A (RE+ y/o RP+; HER2-), luminal B (RE+ y/o RP+;HER2+); HER2 (RE-,RP-;HER2+) y triple negativo (RE-;RP-;HER2-). Se evaluaron los patrones de recurrencia local y a distancia para cada subtipo y según las variables clinicopatológicas mediante la metodología de incidencias acumuladas. Adicionalmente evaluamos la influencia de cada variable en la sobrevida global (SG) mediante el método de Kaplan-Meier. **Resultados:** Los subtipos de cáncer de mama mostraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de incidencia a 5 años de recurrencia local (0,43%, luminal A; 1,94%, luminal B, 2,26%, triple negativo; 2,42%, HER2) y a distancia (12,41%, luminal A; 20,22%, luminal B; 20,36%, triple negativo, 31,72%, HER2). Ninguna variable clinicopatológica fue asociada con la recurrencia local, no obstante, se observó asociación de la recurrencia a distancia con la edad ≤40 años, compromiso ganglionar, extensión extracapsular y tamaño tumoral >2 cm. Debido a que hubo diferencias significativas en el tamaño tumoral entre las pacientes sometidas a cirugía conservadora o radical, el tipo de cirugía no fue una variable evaluable. **Conclusión:** Los subtipos de triple negativo y HER2 mostraron mayor incidencia de recurrencia a nivel local o a distancia. El compromiso ganglionar, el tamaño del tumor mayor a 2 cm y la edad ≤40 años, fueron factores de riesgo asociados a la recurrencia a distancia.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is a heterogeneous malignancy and it's possible to identify by simple techniques, such as immunohistochemistry, 4 subtypes with different clinical and biological behavior. Our aim was to evaluate the influence of these subtypes on the local and distant recurrences rates. **Methods:** We evaluated retrospectively 2047 unilateral breast cancer patients primarily treated with radical or conservative surgery. Breast cancer subtypes were categorized in luminal A (RE+ and/or RP+; HER2-), luminal B (RE+ and/or RP+;HER2+); HER2 (RE-,RP-;HER2+) and triple negative (RE-;RP-;HER2-). Patterns of recurrence for each subtype and clinicopathological variables were evaluated by the cumulative incidence methodology. In adition, we evavluated the influence of each variable on the overall survival (OS) by the Kaplan—Meier method. **Results:** Subtypes of breast cancer shown significant differences in 5-years incidence rates to local recurrence (0,43%, luminal A; 1,94%, luminal B, 2,26%, triple negative; 2,42%, HER2) or distant recurrence (12,41%, luminal A; 20,22%, luminal B; 20,36%, triple negative, 31,72%, HER2). None clinicopathological variable was associated with local recurrence; however, it was observed an association between the distant recurrence with an age ≤ 40 years old, nodal involvement and <2cm tumor size. Due to the differences in tumor size between patients with conservative and radical surgery, the type of surgery was not an evaluable variable. **Conclusions:** Triple negative and HER2 subtypes shown higher incidence of local and distant recurrence. The nodal involvement, a >2cm tumor size and the age ≤40 years were risk factors associated with distant recurrence.

Palabras clave: Cáncer de Mama, Recurrencia Local, Recurrencia a Distancia, Mastectomía, Tumorectomía

Key words: Breast Cancer, Local Recurrence, Distant Recurrence, Mastectomy, Tumorectomy.

Afiliaciones:
1, Departamento de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
2, División de Investigación, Oncosalud.
3, Escuela de Estadística, Universidad Nacional de Ingeniería.
4,Departamento de Oncología Médica. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Autor para correspondencia:
Milko Garcés
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Av. Angamos Este 2520, Surquillo
Lima 34 – Perú
Email: milkogarces@gmail.com

Aceptado para publicación el 15 de Junio de 2012

INTRODUCCIÓN

Durante mucho tiempo, la clasificación de los tumores de mama se basó en características histológicas y otros factores clinicopatológicos como la edad al diagnóstico, estado menopáusico, tamaño del tumor, grado histológico, entre otros[1-4]; posteriormente, se incorporaron la expresión de receptores hormonales y HER2, los que han sido usados como variables de pronóstico del tratamiento y del curso clínico.[5-9] Adicionalmente, se ha sabido que existe un componente étnico que influye en la distribución de características clínicas y patológicas del cáncer de mama.[10-15]

Gracias a **Perou *et al***.[16] y posteriormente a **Sorlie *et al***.[17], se identificaron subtipos de tumores de mama con similares características moleculares y clínicas, llegando a identificarse 4 grandes subtipos de cáncer de mama: los tipos luminal A, luminal B, HER2 y de tipo basal.[18] Estudios posteriores determinaron que mediante la evaluación inmunohistoquímica del receptor de estrógeno (RE), progesterona (RP), HER2, EGFR y Citokeratina 5/6 (los dos últimos para determinar los fenotipos basales), se podría categorizar dichos subtipos sin la necesidad de realizar complicadas técnicas moleculares.[19-22]

Las diferencias genéticas entre los subtipos de cáncer de mama se evidencian al observar la historia natural de la enfermedad, y es posible discriminar grupos de pacientes con pronósticos y patrones de recurrencia distintos.[23-27]

El objetivo de este trabajo fue evaluar la influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en las tasas de recurrencia local y a distancia, así como en la sobrevida, en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Revisamos una cohorte retrospectiva. Se incluyeron pacientes que tuvieron cirugía curativa como primer tratamiento, diagnosticadas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima – Perú, durante los años 2000 y 2005 que reunieron los criterios de elegibilidad. El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Biomédica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Selección de Pacientes

Se incluyeron pacientes con cáncer de mama histológicamente comprobado, tumor unilateral, estado conocido de receptores hormonales y HER2, tumor resecado por cirugía radical o conservadora y cualquier tratamiento adyuvante (hormonoterapia [HT], radioterapia [RT] o quimioterapia [QT]). Se excluyeron casos tratados con neoadyuvancia, tumores en estadio IV al diagnóstico o casos con recurrencia antes de los 2 meses de la cirugía, con falta de adherencia al tratamiento adyuvante, perdidos en el seguimiento y que hubiesen recibido terapia anti-HER2 (trastuzumab o lapatinib).

Categorización de los subtipos de cáncer de mama

Se revisó la expresión por inmunohistoquímica de los receptores hormonales y HER2. Se consideraron tumores RE(+) o RP(+), a aquellos con tinción nuclear ≥10% de las células tumorales; y HER2(+), a aquellos con expresión de 3 cruces (+++). Los subtipos se clasificaron en: luminal A: RE(+) y/o RP (+),HER2(-); luminal B: RE(+) y/o RP (+), HER2(+); HER2: RE(-), RP(-), HER2(+) y triple negativo: RE (-), RP(-),HER2(-).

Análisis estadístico

Se describieron las principales variables clínico-patológicas y su asociación con el subtipo de cáncer de mama fue realizada mediante el análisis de varianza (ANOVA) para variables cuantitativas y Chi-cuadrado (o test de Fisher cuando fue apropiado) para variables cualitativas. La sobrevida global (SG) fue calculada mediante el método de Kaplan-Meier desde la fecha de la cirugía hasta la fecha de muerte o fecha de último seguimiento. Las diferencias en la sobrevida entre los subtipos, tipo de cirugía u otras variables fueron calculadas mediante la prueba de Log-rank o Breslow.[28] Se calcularon los riesgos (*Hazard Ratio*, HR) de recurrencia y muerte para cada subtipo. Las curvas de incidencia acumulada fueron calculadas usando la metodología de riesgos competitivos. La comparación entre dos o más grupos fue realizada con el test de Gray[29] y el análisis de regresión logística fue ejecutado con el test de Fine y Gray.[30] Un valor P<0,05 denotó significancia estadística. Los datos fueron creados en Microsoft Excel 2007 y luego exportados a los softwares SPSS (v. 18.0) y R (v. 2.10), donde se realizaron los análisis estadísticos.

RESULTADOS

Características de las pacientes

Fueron elegibles 2047 mujeres. La media de la edad al diagnóstico fue de 51,2 años (desviación estándar [DE]:21,1; rango: 22-89 años); 987 (48,2%) fueron premenopaúsicas y 1060 (51,8%) postmenopáusicas; los tumores se localizaron en la mama izquierda en 1054 casos (51,5%) y en la derecha en 993 (48,5%); 1723 (84,2%) fueron sometidas a mastectomía radical y 324 (15,8%) a cirugía conservadora.

Según la clasificación de la *American Joint Comitee Cancer* (AJCC), 107 casos (5,2%) fueron Tx; 546 (26,7%) T1; 1190 (58,1%) T2; 135 (6,6%) T3 y 69 (3,4%) casos fueron T4. La mediana del tamaño tumoral patológico fue de 2,8cm (DE: 1,6; rango: 0,4 -18 cm); en 1894 casos (92,5%) se presentaron tumores unicéntricos y en 153 (7,5%) multicéntricos; 951 casos (46,5%) fueron N0; 573 (28%), N1; 261 (12,8%), N2 y 262 (12,8%) pacientes fueron N3. La mediana de ganglios comprometidos fue de 1 (DE: 0,15; rango: 0-67). Según los hallazgos observados en la cirugía, 341 casos (16,7%) presentaron un

Tabla 1. Asociación de las características clinicopatológicas con los subtipos de cáncer de mama.

Características	Subtipo Molecular				p-valor
	Luminal A	Luminal B	Triple Negativo	HER2	
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Edad					**< 0,001**
Media	52,3	49,1	50,3	48,3	
Edad (Intervalos)					**< 0,001**
≤ 40 años	206 (17,3)	43 (20,9)	83 (18,8)	53 (25,6)	
40 – 60]	674 (56,5)	133 (64,6)	272 (61,5)	134 (64,7)	
> 60 años	312 (26,2)	30 (14,6)	87 (19,7)	20 (9,7)	
Estado menopáusico					**0,012**
Premenopáusica	550 (46,1)	115 (55,8)	208 (47,1)	114 (55,1)	
Postmenopáusica	642 (53,9)	91 (44,2)	234 (52,9)	93 (4,.9)	
N patológico					**< 0,001**
N0	521 (43,7)	91 (44,2)	246 (55,7)	93 (44,9)	
N1	360 (30,2)	61 (29,6)	112 (25,3)	40 (19,3)	
N2	159 (13,3)	27 (13,1)	42 (9,5)	33 (15,9)	
N3	152 (12,8)	27 (13,1)	42 (9,5)	41 (19,8)	
Extensión extracapsular					**0,004**
Si	210 (17,6)	27 (13,1)	57 (12,9)	48 (23,2)	
No	982 (82,4)	179 (86,9)	385 (87,1)	159 (76,8)	
T patológico					**< 0,001**
T1	360 (31,9)	54 (27,3)	87 (20,9)	45 (22,6)	
T2	672 (59,6)	123 (62,1)	265 (63,7)	130 (65,3)	
T3	60 (5,3)	17 (8,6)	41 (9,9)	17 (8,5)	
T4	35 (3,1)	4 (2,0)	23 (5,5)	7 (3,5)	
Desconocido	65	8	26	8	
T tumor					**< 0,001**
≤ 2.0 cm	365 (32,4)	54 (27,3)	90 (21,6)	45 (22,6)	
> 2.0 cm	762 (67,6)	144 (72,7)	329 (78,4)	154 (77,4)	
Desconocido	65	8	26	8	
Multicentricidad					0,104
Si	86 (7,2)	24 (11,7)	28 (6,3)	15 (7,2)	
No	1106 (92,8)	182 (88,3)	414 (93,7)	192 (92,8)	
Estadio patológico					**< 0,001**
Estadio I	221 (19,4)	41 (20,5)	55 (13,1)	24 (11,8)	
Estadio II	571 (50,1)	101 (50,5)	257 (61,2)	98 (48,3)	
Estadio III	348 (30,5)	58 (29,0)	108 (25,7)	81 (39,9)	
Desconocido	52	6	22	4	
Grado histológico					**< 0,001**
Grado I	188 (19,0)	10 (5,6)	4 (1,0)	2 (1,0)	
Grado II	547 (55,2)	97 (54,2)	106 (27,8)	71 (36,8)	
Grado III	255 (25,8)	72 (40,2)	271 (71,1)	120 (62,2)	
Desconocido	202	27	61	14	
Invasión vascular					**< 0.001**
Presente	533 (44,7)	105 (51,0)	177 (40,0)	117 (56,5)	
Ausente	659 (55,3)	101 (49,0)	265 (60,0)	90 (43,5)	

estadio patológico I; 1027 (50,2%) un estadio II (611 en estadio IIA y 416 en IIB) y 595 (29,1%) un estadio III (282 en estadio IIIA, 51 en IIIB y 262 en estadio IIIC). En 84 casos (4,1%) no se pudo determinar el estadio patológico.

Con relación a la histología, 1865 casos (91,1%) fueron carcinoma ductal infiltrante; 128 (6,3%), carcinoma lobulillar infiltrante; 2 (0,1%), carcinoma medular; 2 (0,1%), carcinoma coloide o papilar y 50 casos (2,4%) correspondieron a carcinoma mixto. La mayor proporción de tumores se presentó en grado histológico I (1865 casos; 91,1%) seguido de grado II (128 casos; 6,3%) y grado III (2 casos; 0,1%). En 2 casos no se pudo determinar el grado histológico. Se observó además que 342 pacientes (16,7%) presentaron tumores con extensión extracapsular y que 932 (45,5%) presentaron permeación vascular o linfática (45,5%). Recibieron quimioterapia 1555 pacientes (76%), 1394 (68,1%) recibieron hormonoterapia y 829 casos (40,5%) radioterapia.

Subtipos de cáncer de mama

Los tumores RE(+) fueron los más frecuentes (1347 casos, 65,8%), seguido de los tumores RP(+) (1070 casos; 52,3%), mientras que 413 casos (20,2%), presentaron expresión de HER2. El subtipo luminal A se presentó en 1192 casos (58,2%), seguido de los triple negativo, en 442 casos (21,6%); HER2, en 207 casos (10,1%) y luminal B en 206 casos (10,1%).

Asociación entre las variables clinicopatológicas y los subtipos de cáncer de mama

Las pacientes HER2 fueron más jóvenes (P<0,001). Una mayor proporción de pacientes premenopáusicas fueron luminal B (P=0,012). Los tumores luminal A presentaron mayor frecuencia de tumores con compromiso ganglionar (P<0,001). Los tumores HER2 presentaron más pacientes con >9 ganglios comprometidos (P<0,001), una mayor proporción de tumores con extensión extra capsular (P=0,004) y

Tabla 2. Influencia del subtipo del cáncer de mama en la recurrencia local y a distancia como primer evento.

				Incidencia (%)			
	N (%)	Nº de Eventos	%	1 año	3 años	5 años	p
RECURRENCIA LOCAL COMO PRIMER EVENTO							
Total	2047 (100%)	30	1,47				
Luminal A	1192 (58,2%)	8	0,7	0,0	0,08	0,43	0,003
Luminal B	206 (10,1%)	6	2,9	0,0	1,94	1,94	
Triple negativo	442 (21,6%)	11	2,5	0,45	2,04	2,26	
HER2	207 (10,1%)	5	2,4	1,45	2,42	2,42	
Riesgos Competitivo para la recurrencia local							
Total	2047 (100%)	549	26,8				<0,001
Luminal A	1192 (58,2%)	274	23,0	2,18	12,08	18,97	
Luminal B	206 (10,1%)	61	29,6	2,91	16,50	24,81	
Triple negativo	442 (21,6%)	132	29,9	5,66	21,72	28,50	
HER2	207 (10,1%)	82	39,6	5,31	28,50	36,10	
RECURRENCIA A DISTANCIA COMO PRIMER EVENTO							
Total	2047 (100%)	384					
Luminal A	1192 (58,2%)	177	14,8	1,25	7,64	12,41	<0,001
Luminal B	206 (10,1%)	48	23,3	1,94	14,22	20,22	
Triple Negativo	442 (21,6%)	92	20,8	4,31	16,46	20,36	
HER2	207 (10,1%)	67	32,4	3,91	26,05	31,72	
Riesgos competitivos para la recurrencia a distancia							
Total	2047 (100%)	165	8,1				
Luminal A	1192 (58,2%)	97	8,1	0,92	4,45	6,59	0,24
Luminal B	206 (10,1%)	13	6,3	0,97	2,45	4,94	
Triple negativo	442 (21,6%)	40	9,0	1,36	5,48	8,54	
HER2	207 (10,1%)	15	7,2	1,46	2,94	5,07	

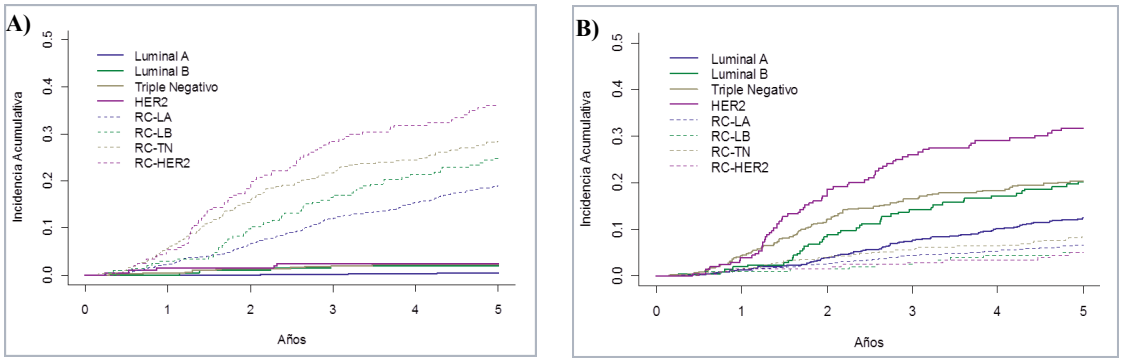


Figura 1. Incidencia acumulada de la recurrencia local (A) y a distancia (B) como primer evento, mostrado en líneas sólidas. Los eventos competitivos se muestran como líneas punteadas.

una más alta tasa de pacientes en estadio patológico III (39,9%). Los tumores triple negativo fueron de mayor tamaño, observándose una mayor proporción de T3 y T4 (P<0,001) ó > 2 cm **(tabla 1)**.

Influencia de los subtipos de cáncer de mama en las tasa de recurrencia local y a distancia.

En todo el periodo de seguimiento, se observaron 414 recurrencias (30 a nivel local y 384 a distancia). En los 5 primeros años, se observó una tasa de recurrencia local del 0.7% en tumores luminal A; 2,9% en luminal B; 2,5% en triple negativo y 2,4% en HER2. Se observaron diferencias significativas cuando se compararon las tasas de incidencia al quinto año entre los 4 subtipos de cáncer de mama (P=0,003). Las incidencias acumuladas y riesgos competitivos se describen en la **tabla 2** y **figura 1a**.

Durante los 5 primeros años, se observó una tasa de recurrencia a distancia del 14,8% en tumores luminal A; 23,3% en luminal B; 20,8% en triple negativo y 32,4% en HER2. Se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon las tasas de incidencia al quinto año entre los 4 subtipos de cáncer de mama (P<0,001). Las diferentes características de las incidencias acumuladas y riesgos competitivos se describen en la **tabla 2**.

Evaluación de las variables clinicopatológicas que influyen en los riesgos de recurrencia local.

El análisis univariado de asociación entre variables clinicopatológicas con las tasas de recurrencia local, mostraron diferencias significativas en el estado del RE, con una tasa de incidencia a los 5 años para los tumores RE(+) del 0,67% vs 2,14% para RE(-) (P=0,003). Lo mismo ocurrió con el RP (RP(+), 0,66% vs RP(-), 1,74%; P=0,02). Los tumores HER2(+) presentaron una incidencia de recurrencia local a los 5 años del 2,18% vs 0,92% en tumores HER2(-). Con respecto al tratamiento recibido, se observó que aquellos que recibieron hormonoterapia adyuvante presentaron una menor incidencia de recurrencia local a los 5 años (0,72%), comparado a los pacientes que no recibieron hormonoterapia (2,14%; P=0,004).

Tabla 3. Análisis multivariado para el tiempo a la recurrencia local y a distancia como primer evento.

Covariable	SHR	IC 95,0%	P - valor
RECURRENCIA LOCAL			
Luminal A	1 (referencia)		
Luminal B	4,67	1,25 – 17,46	**0,022**
Triple negativo	5,65	1,44 – 22,09	**0,013**
HER2	6,05	1,59 – 22,88	**0,008**
RECURRENCIA A DISTANCIA			
Luminal A	1		
Luminal B	1,61	1,14 – 2,26	**0,006**
Triple negativo	1,72	1,25 – 2,36	**0,001**
HER2	2,31	1,64 – 3,23	**< 0,001**
<40 años	1		
≤ 40 años	1,55	1,07 – 2,22	**0,019**
<40-60 años]	1,37	0,99 – 1,88	0,055
Sin compromiso ganglionar	1		
Compromiso ganglionar	2,09	1,49 – 2,95	**< 0,001**
Sin Ext. extracapsular	1		
Ext. extracapsular	1,62	1,25 – 2,12	**< 0,001**
Tumor < 2,0 cm	1		
Tumor > 2.0 cm	1,41	1,04 – 1,89	**0,028**
Sin permeación vascular			
Permeación vascular	1,13	0,83 – 1,54	0,436
Grado 1			
Grado 2	1,54	0,96 – 2,47	0,071
Grado 3	1,57	0,96 – 2,57	0,073

Tabla 4. Variables clinicopatológicas que influyen en el riesgo de recurrencia a distancia.

				Incidencia (%)			
	Nº de Pacientes	Nº de Eventos	%	1 año	3 años	5 años	P
Recurrencia a distancia							
Total	2047 (100%)	384	18,7	2,25	12,03	16,83	-
Intervalos de Edad							
≤ 40 años	385 (18,8%)	93	24,2	3,38	16,44	21,94	**<0,001**
40 – 60 años	1213 (59,3%)	229	18,9	2,31	12,27	17,01	
> 60 años	449 (21,9%)	62	13,8	1,11	7,61	12,02	
Estado Menopáusico							
Premenopáusica	987 (48,2%)	200	20,3	2,34	13,63	17,91	0,16
Postmenopáusica	1060 (51,8%)	184	17,4	2,17	10,54	15,84	
N Patológico							
N0	951 (46,5%)	96	10,1	1,26	5,39	8,87	**<0,001**
N1	573 (28,0%)	91	15,9	2,09	11,02	14,68	
N2	261 (12,8%)	78	29,9	2,68	18,07	25,57	
N3	262 (12,8%)	119	45,4	5,74	32,31	41,87	
T Patológico							
T1	546 (26,7%)	63	11,5	1,10	7,18	9,68	**<0,001**
T2	1190 (58,1%)	240	20,2	2,18	12,90	18,41	
T3	135 (6,6%)	32	23,7	3,01	17,52	23,29	
T4	69 (3,4%)	28	40,6	11,59	26,08	33,44	
Desconocido	107	21	19,6	-	-	-	
Estadio Patológico							
Estadio I	341 (16,7%)	23	6,7	0,58	3,25	5,41	**<0,001**
Estadio II	1027 (50,2%)	142	13,8	1,85	8,91	12,75	
Estadio III	595 (29,1%)	209	35,1	4,21	23,31	31,44	
Sin estadio	84	10	11,9	-	-	-	
Tamaño del tumor							
≤2,0 cm	554 (86,2%)	66	11,9	1,26	11,44	9,91	**0,003**
> 2,0 cm	1386 (7,1%)	297	21,4	2,67	13,93	19,58	
Desconocido	107	21	19,6	-	-	-	
Grado Histológico							
Grado I	204 (10,0%)	19	9,3	0,49	3,43	7,51	**<0,001**
Grado II	821 (40,1%)	155	18,9	2,31	11,49	16,09	
Grado III	718 (35,1%)	166	23,1	3,21	16,87	22,43	
No determinado	304	44	14,5	-	-	-	
Compromiso ganglionar							
Negativo	951 (46,5%)	96	10,1	1,26	5,39	8,87	**<0,001**
Positivo	1096 (53,5%)	288	26,3	3,11	17,77	23,73	
Extensión extracapsular							
Positivo	342 (16,7%)	120	35,1	5,27	24,65	32,17	**<0,001**
Negativo	1705 (83,3%)	264	15,5	1,64	9,49	13,77	

Análisis multivariado para la recurrencia local

Las covariables incluidas fueron el subtipo molecular y el tratamiento sistémico con HT, las cuales resultaron significativas en el análisis univariado. También resultaron significativos los receptores hormonales y HER2 pero no se incluyen debido a que están correlacionados directamente con el subtipo. El SHR es el *Sub Hazard Ratio*, llamado así, debido a que está afectado por otras covariables. En la **tabla 3** se observa la influencia del subtipo en la recurrencia local.

Variables clinicopatológicas que influyen en los riesgos de recurrencia a distancia a 5 años.

A diferencia de la recurrencia local, en los riesgos de recurrencia a distancia se encontró un mayor número de variables asociadas. Una de las variables involucradas fue el intervalo de edad, donde la incidencia en el grupo de pacientes ≤40 años fue del 21,94% vs 17,01% para aquellas >40 a 60 años vs 12,02% para aquellas >60 años (P<0,001). Otra variable asociada fue el estadio N patológico, donde la incidencia fue del 8,87% para N0 vs

Tabla 4 (continuación). Variables clinicopatológicas que influyen en el riesgo de recurrencia a distancia.

				Incidencia (%)			
	Nº de Pacientes	Nº de Eventos	%	1 año	3 años	5 años	P
Permeación Vascular							
Positivo	932 (45,5%)	241	25,9	3,35	17,71	23,11	**<0,001**
Negativo	1115 (54,5%)	143	12,8	1,17	7,29	11,59	
Multicentricidad							
Positivo	153 (7,5%)	37	24,2	4,57	17,76	21,28	0,1
Negativo	1894 (92,5%)	347	18,3	2,06	11,57	16,48	
Receptor de Estrógeno (RE)							
RE +	1347 (65,8%)	207	15,4	1,34	8,26	12,77	**<0,001**
RE -	700 (34,2%)	177	25,3	4,02	19,37	24,78	
Receptor de Progesterona (RP)							
RP +	1070 (52,3%)	168	15,7	1,49	8,33	13,15	**<0,001**
RP -	977 (47,7%)	216	22,1	3,08	16,11	20,91	
HER2							
HER2+	413 (20,2%)	115	27,8	2,92	20,12	25,97	**<0,001**
HER2-	1634 (79,8%)	269	16,5	2,08	10,01	14,54	
Fenotipo							
Triple Negativo	442 (21,6%)	92	20,8	4,31	16,46	20,36	0,01
No triple negativo	1605 (78,4%)	292	18,2	1,68	10,81	15,87	
Trat. adyuvante QT							
Si	1555 (76,0%)	338	21,7	2,78	14,48	19,86	**<0,001**
No	492 (24,0%)	46	9,3	0,61	1,63	7,36	
Trat. adyuvante RT							
Si	829 (40,5%)	186	22,4	2,17	14,52	20,05	**0,001**
No	1218 (59,5%)	198	16,3	2,30	10,33	14,68	

14,68% para N1 vs 25,57% para N2 vs del 41,87% para N3 (P<0,001). El estadio T patológico estuvo asociado, con incidencia del 9,68% para los tumores T1 vs 18,41% para T2 vs 23,29% para T3 vs 33,44% para T4 (P<0,001).

Con respecto al estadio patológico, se observó una incidencia del 5,41% para el estadio patológico I vs 12,75% para estadio II vs 31,44% para estadio III (P<0,001). El tamaño del tumor también estuvo asociado y entre aquellos pacientes con un tumor ≤2 cm, la incidencia fue del 11,9% vs 21,4% en aquellos con un tumor >2 cm (P=0,003). El grado histológico fue otra variable influyente, observándose una incidencia del 7,51% en tumores con grado I vs 16,09% en grado II vs 22,43% en grado III. La incidencia de recurrencias a distancia como primer evento fue del 8,87% para pacientes sin compromiso ganglionar vs 23,73% para aquellos con metástasis ganglionar (P<0,001); para los tumores con permeación vascular la incidencia fue del 23% vs 11,59% para aquellos sin permeación vascular. Los resultados del análisis univariado se describen en la **(tabla 4)**.

Análisis multivariado para la recurrencia a distancia.

Las variables que tuvieron un efecto significativo sobre la incidencia acumulada de la recurrencia a distancia frente a riesgos competitivos a los 5 años de seguimiento fueron el subtipo molecular, la edad ≤ 40 años, la presencia de metástasis ganglionares, la extensión extracapsular y el tamaño tumoral > 2,0 cm. Los resultados del análisis multivariado se describen en la **tabla 3**.

Influencia del subtipo en la Sobrevida global

La media de SG fue de 4,69 años (4,65 – 4,73; IC 95%) para todas las pacientes. No se alcanzó la mediana de sobrevida debido a que durante el tiempo de seguimiento no ocurrieron la cantidad suficiente de eventos (recurrencias local o a distancia). Se estima que el 86.0% de las mujeres permanecerán vivas luego de 5 años (84,5 – 87,5; IC 95%) **(figura 2a)**.

La media de SG para luminal A fue 4,82 años (4,78 – 4,86; IC 95%), con una SG a 5 años del 90,7% (92,4 – 88.9; IC 95%). La media de sobrevida para luminal B fue 4,67 años (4,55 – 4,79; IC 95%), con una SG a 5 años del 84,1% (79,1 – 89,0; IC 95%). Para triple negativo, la media de SG fue de 4,47 años (4,36 – 4,58; IC 95%) con una SG a 5 años del 79,6% (75,7 – 83,5; IC 95%). Las pacientes con subtipo HER2 presentaron una media de SG de 4.69 años (4,65 – 4,73; IC 95%), con una SG a 5 años del 75,0% (69,1 – 80,1; IC 95%). Se encontraron diferencias significativas en la SG de los diferentes subtipos de cáncer de mama (P < 0,001) **(figura 2b)**.

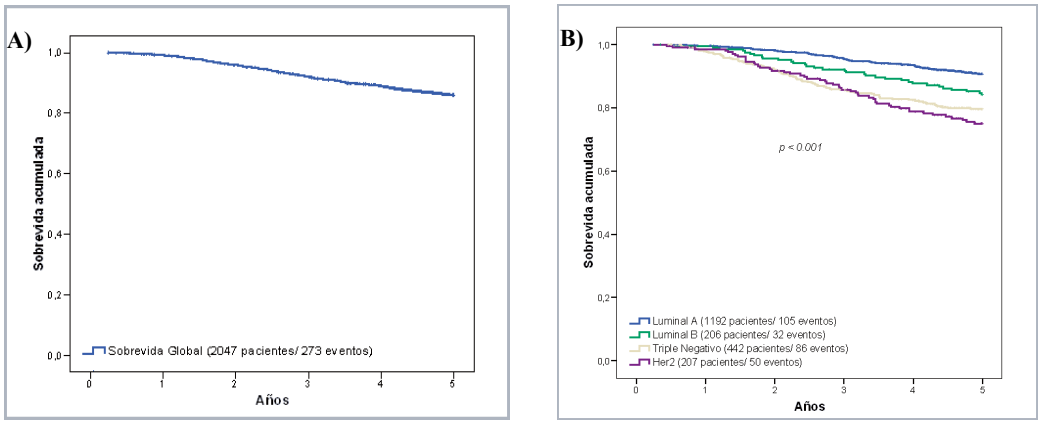


Figura 2. Sobrevida global para todas las pacientes (A) y según subtipo de cáncer de mama (B).

Debido a la no uniforme distribución de los estadios patológicos entre las pacientes que fueron sometidas a mastectomía total o cirugía conservadora, se observaron diferencias cuando se comparó la sobrevida para cada tipo de cirugía, observándose que los pacientes con tumorectomía presentan sobrevida más largas (P=0,002); pero cuando se analiza la sobrevida según el tipo de cirugía en cada grupo de estadio patológico, no se pueden observar diferencias en la sobrevida (estadio patológico I, P=0,226; II, P=0,715 y III, P=0,362).

DISCUSIÓN

El cáncer de mama describe a un grupo heterogéneo de enfermedades con distintos perfiles de expresión genética, los cuales se han agrupado en subtipos con similares características clínicas y biológicas.[18] A pesar de que inicialmente estos subtipos fueron identificados por estudios de cDNA Microarrays[31], actualmente es posible llegar a una aproximación mediante el estudio inmunohistoquímico de marcadores como RE, RP y HER2.[32-38]

La distribución de los subtipos de cáncer de mama en una población está influenciada por la etnicidad, la edad y medio ambiente.[39-40] Un trabajo previo de **Vallejos *et al*.**[40] en 1524 pacientes peruanas mostró que nuestra población presenta una frecuencia más alta de tumores triple negativos que las poblaciones caucásicas.[20, 41]

El proceso de metástasis de las células tumorales es altamente ineficiente y depende la expresión simultánea de un conjunto de genes que la hacen posible.[42] Debido a esto es predecible que los distintos subtipos de cáncer de mama muestren diferentes patrones de recurrencia, influyendo en el lugar de recurrencia y en el tiempo en la que esta ocurre.

Al comparar las tasas de recurrencia entre los subtipos de cáncer de mama, pudimos observar la mayor agresividad de los tumores HER2 y triple negativo. Los tumores HER2 fueron más comunes en pacientes jóvenes, así como en pacientes con >9 ganglios comprometidos, con estadio patológico III y con invasión vascular. En el subtipo triple negativo, comparado a otros subtipos, predominaron más tumores en estadio patológico T4, con un tumor mayor de 2 cm y con grado histológico III. Los tumores luminal A presentaron una proporción más alta de compromiso ganglionar, comparado a otros subtipos. Similares hallazgos son descritos por **Vallejos *et al*.**[40]

Con respecto a las tasas de recurrencia, se observó que los subtipos luminal B presentaron más tendencia a desarrollar metástasis locales, mientras que los tipos HER2 presentaron una mayor proporción de metástasis a distancia. Un estudio realizado por Nguyen et al.[43], en 793 pacientes sometidas a cirugía conservadora de la mama, con una mediana de seguimiento de 70 meses, reportó una incidencia acumulada de recurrencias locales del 1,8%, donde la incidencia acumulada para el subtipo luminal A fue del 0,8%, para luminal B del 1,5%, para HER2 del 8,4% y para triple negativo del 7,1%.

En un estudio previo realizado en 299 pacientes peruanos, en donde se estudió la influencia de los receptores hormonales en casos que expresaban HER2, similarmente a nuestros hallazgos, se observó que aquellas pacientes que carecen de la expresión de receptores hormonales, presentan un riesgo de recurrencia mayor.[44] En otro estudio realizado por Onitilo *et al.*[23] en 1134 pacientes, se describió que el subtipo triple negativo tiene un menor tiempo de sobrevida libre de enfermedad a los 5 años que los demás subtipos (triple negativo: 73,5%; HER2: 66,0%; luminal B: 83,2% y luminal A: 90,3%), pudiendo observarse además que en las

pacientes que expresaban HER2, la ausencia de la expresión de receptores hormonales se traducía en tiempos de sobrevida libre de enfermedad más cortas. Esto es el reflejo del impacto de la hormonoterapia adyuvante en los casos con receptores hormonales positivos.[24-26]

Voduc *et al.*[27] usando un panel de 6 marcadores de inmunohistoquímica para determinar los subtipos moleculares (RE, RP, HER2, Ki-67, Ck5/6 y EGFR), determinó que el subtipo luminal A presentó el riesgo más bajo de recurrencia locoregional en 2895 pacientes con cáncer de mama temprano, observándose que los subtipos basal y triple negativo no basal presentaron las peores tasas de recurrencia local a los 10 años de seguimiento.

La cirugía conservadora ha mostrado presentar similares tasas de recurrencia que la cirugía radical (34,1% vs 37,2%, respectivamente) y en un seguimiento de 20 años se observaron similares tasas de SG.[45-46]

En este estudio, el análisis multivariado indicó que las variables relacionadas con un riesgo mayor de recurrencia locoregional fueron el estado ganglionar N2 o N3, infiltración linfovascular y mastectomía radical modificada sin radioterapia adyuvante. La quimioterapia adyuvante fue un factor de protección. Desafortunadamente, en nuestra casuística no hubo muchos pacientes que fueron sometidos a cirugía de conservación (debido a protocolos Institucionales de esa época) por lo que no pudo realizarse un análisis comparativo entre ambos tipos de cirugía.

Los subtipos de cáncer de mama pudieron identificar distintos patrones de recurrencia; no obstante, hay variables clinicopatológicas que también influyen independientemente en los riesgos de recurrencia local o a distancia. Un trabajo realizado por **Millar *et al.***[47] en 498 pacientes con cáncer de mama sometidos a cirugía conservadora determinó, en un análisis multivariado, que las variables influyentes en la recurrencia en la mama ipsilateral fueron tumor de grado histológico 3 (HR:3,372; P<0,04); márgenes positivos (HR:5,838; P<0,005). Notablemente, en este estudio los márgenes positivos predijeron riesgo de recurrencia, mientras que el estudio EORTC 22881/10882[48] que evaluó el uso o no del *Boost* luego de la cirugía de conservación en 5569 pacientes demostrara que los únicos factores de riesgo son tumores de alto grado y edad de las pacientes menor a 50 años.

En conclusión, la única variable influyente para el riesgo de recurrencia local es el subtipo de cáncer de mama, mientras que más variables influyen independientemente en el riesgo de recurrencia a distancia. Las variables identificadas fueron extensión extra capsular, tamaño tumoral > 2 cm y compromiso ganglionar. Probablemente, el significado biológico inferido de estos hallazgos sea que en tumores más pequeños, el subtipo de cáncer de mama presenta mayor valor en los riesgos de recurrencia, en cambio tumores más grandes, un mayor conjunto de eventos asociados tal como micrometástasis, influyen en riesgo de recurrencia.

REFERENCIAS

1. Fisher B, Slack NH, Bross ID. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. Cancer 1969.24: 1071–1080.
2. Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, McGregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. Cancer. 1980;45:2917-24.
3. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 1989;63: 181–187.
4. du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RI, Blamey RW. Invasive lobular carcinomas of the breast—the prognosis of histopathological subtypes. Br J Cancer 1989;60: 605–609.
5. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. J ClinOnco 1989;l7: 1120–1128.
6. Allred DC, Clark GM, Tandon AK, Molina R, Tormey DC, Osborne CK, et al.HER-2/neu in node-negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. J ClinOncol 1992;10: 599–605.
7. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, Ruby SG, O'Malley F, Simpson JF, Connolly JL, Hayes DF, Edge SB, Lichter A, Schnitt SJ. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med. 2000;124:966-78.
8. Perreard L, Fan C, Quackenbush JF, Mullins M, Gauthier MP, Nelson E, et al. Classification and risk stratification of invasive breast carcinomas using a real-time quantitative RT-PCR assay. Breast Cancer Res 2006;8:R23.
9. Sotiriou C, Piccart MJ. Taking gene-expression profiling to the clinic: when will molecular signatures become relevant to patient care? Nat Rev Cancer. 2007;7:545-53.
10. Kovi J, Mohla S, Norris HJ, Sampson CC, Heshmat MY. Breast lesions in black women. Pathol Annu. 1989;24:199-218.
11. Elledge RM, Clark GM, Chamness GC, Osborne CK. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic, and black women in the United States. J Natl Cancer Inst. 1994;86:705-12.
12. Dignam JJ, Redmond CK, Fisher B, Costantino JP, Edwards BK. Prognosis among African-American women and white women with lymph node negative breast carcinoma: findings from two randomized clinical trials of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Cancer. 1997;80:80-90.
13. Chlebowski RT, Chen Z, Anderson GL, Rohan T, Aragaki A, Lane D, et al. Ethnicity and breast cancer: factors influencing differences in incidence and outcome. J Natl Cancer Inst. 2005;97:439-48.
14. McBride R, Hershman D, Tsai WY, Jacobson JS, Grann V, Neugut AI. Within-stage racial differences in tumor size and number of positive lymph nodes in women with breast cancer. Cancer. 2007;110:1201-8.
15. Morris GJ, Naidu S, Topham AK, Guiles F, Xu Y, McCue P, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Cancer 2007;110: 876–884.
16. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;406:747-52.
17. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98:10869-74.
18. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. PNAS 2003;100:8418–8423.
19. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. JAMA. 2006;295:2492-502.
20. Spitale A, Mazzila P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers : clinicopathologic features and short-term survival

analysis in a population-based study from the South of Switzerland. Annals of Oncology 2009, 20: 628–635.
21. Munjal K, Ambaye A, Evans MF, Mitchell J, Nandedkar S, Cooper K. Immunohistochemical analysis of ER, PR, Her2 and CK5/6 in infiltrative breast carcinomas in Indian patients. Asian Pac J Cancer Prev. 2009;10:773-8.
22. Al Tamimi DM, Shawarby MA, Ahmed A, Hassan AK, AlOdaini AA. Protein expression profile and prevalence pattern of the molecular classes of breast cancer--a Saudi population based study. BMC Cancer. 2010;10:223.
23. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. Clin Med Res. 2009;7:4-13.
24. Schaake C, Engelsman E, Hamersma E. Pilot study on adjuvant chemotherapy and hormonal therapy for irradiated inoperable breast cancer. Recent Results Cancer Res. 1978;68:113-7.
25. Goldie JH, Bruchovsky N, Coldman AJ, Gudauskas GA. Steroid receptors in adjuvant hormonal therapy for breast cancer. Can J Surg. 1981;24:290-3.
26. Minor DR. Adjuvant chemotherapy and hormonal therapy for operable breast cancer. Front Radiat Ther Oncol. 1983;17:115-23.
27. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. J Clin Oncol. 2010;28:1684-91.
28. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958; 53: 457–81.
29. Gray RJ. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. Ann Stat 1988; 16: 1141–1154.
30. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. Journal of the American Statistical Association 1999;94:496-509.
31. Ravdin PM, Green S, Dorr TM, McGuire WL, Fabian C, Pugh RP, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol. 1992;10:1284-91.
32. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res 2004; 10: 5367–5374.
33. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. PLoS Med 2010; 7: e1000279.
34. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. BMC Genomics 2006; 7: 96.
35. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 Trial. J Clin Oncol 2009; 27: 1168–1176.
36. Ihemelandu CU, Leffall LD Jr, Dewitty RL, Naab TJ, Mezghebe HM, Makambi KH, Adams-Campbell L, Frederick WA. Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival. J Surg Res. 2007;143:109-18.
37. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 736–750.
38. Millikan RC, Newman B, Tse CK, Moorman PG, Conway K, Dressler LG, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008; 109: 123–139.
39. Polidoro AS, Dufloth RM, Vieira DS, Zeferino LC, Schmitt F. Possible Relationship between Basal-Like Breast Carcinoma and Age. Breast Care (Basel). 2009;183-187.
40. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, 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.
41. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16:439-43.
42. Weiss L. Metastatic inefficiency. Adv Cancer Res 1990, 54:159.
43. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Abi Raad RF, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. J Clin Oncol. 200810;26:2373-8.
44. Gómez HL, Castañeda CA, Vigil CE, Vidaurre T, Velarde RG, Cruz WR, et al. Prognostic effect of hormone receptor status in early HER2 positive breast cancer patients. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2010;3:109-15.
45. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1995;333:1456–1461.
46. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, 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;347:1233–1241.
47. Millar EK, Graham PH, O'Toole SA, McNeil CM, Browne L, Morey AL, Eggleton S, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. J Clin Oncol. 2009;27:4701-8.
48. Jones HA, Antonini N, Hart AA, Peterse JL, Horiot JC, Collin F, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. J Clin Oncol 2009 ;27:4939-47.

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

Volumen 2 ■ Número 1 ■ Julio 2012

Carcinos Καρκίνος

Artículo original

Evaluación de factores pronósticos en pacientes con adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar

Evaluation of prognostic factors in patients with advanced gallbladder adenocarcinoma

Luis Schwarz[1], Henry Gómez[1] y Carlos Vallejos[2].

RESUMEN

Introducción: Los cánceres de la vesícula biliar son poco frecuentes pero altamente letales y difíciles de detectar y tratar. El objetivo de este estudio fue evaluar variables que podrían influir en el pronóstico de los pacientes con adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar. **Métodos:** Sesenta y cinco casos diagnosticados en el INEN con adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar con confirmación patológica entre enero del 2001 y diciembre del 2008 fueron elegibles para este estudio. **Resultados:** La mediana de edad fue de 62 años. El 60% tenía ≥ 60 años, el 73,8% fueron mujeres, el 64,6% tenían estado de performance (EP) ECOG ≥ 2, 52,3% tuvieron estadio clínico (EC) III, los grados histológicos fueron 4,6%, 36,9% y 46,2% para los grados 1, 2 y 3 respectivamente, un paciente tuvo cirugía curativa, 16,9% tuvieron cirugía paliativa; 29,2% tuvieron cirugía incidental y el 52,3% no fue sometido a cirugía. La mediana de sobrevida global para todos los pacientes fue de 2,47 meses (m). Se observaron diferencias con respecto al estadio clínico (P <0,001 a favor del EC III), estado funcional (P <0,008 a favor del EP ECOG <2), quimioterapia (P = 0,04 a favor de quimioterapia), ictericia (P= 0,019, a favor de ausencia de ictericia) y sitio de metástasis (P<0,004 a favor de ausencia de metástasis). **Conclusiones:** La presencia de ictericia, metástasis a distancia, EP ECOG ≥2, EC IV y el uso de terapia de soporte son factores que podrían influir negativamente en la sobrevida de los pacientes con adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar. Se necesita la realización de un estudio prospectivo aleatorizado para validar estos hallazgos.

Palabras clave: Adenocarcinoma de Vesícula Biliar, Sobrevida Global, Factores Pronósticos, Cirugía, Terapia de soporte, Quimioterapia.

ABSTRACT

Introduction: Gallbladder cancers are infrequent but lethal malignancies and difficult to detect and treat. The aim of our work was to evaluate variables that could influence the prognosis of patients with advanced gallbladder adenocarcinoma. **Methods:** Sixty five cases of advanced gallbladder cancer diagnosed by pathologic confirmation at INEN between January 2001 and December 2008 were eligible for this study. **Results:** Median age was 62 years. Sixty percent was ≥ 60 years old, 73.8% were female, 64.6% had ECOG ≥ 2, 52.3% had clinical stage III, 4.6%, 36.9% and 46.2% had histological grade 1, 2 and 3 respectively, only one patient underwent curative intent surgery, 16.9% had palliative surgery, 29.2% had incidental surgery and 52.3% had no surgery. Median overall survival was 2.47 months (mo). Statistically significant differences were observed with clinical stage (P = <0.001, favorable for EC III), status performance (P <0.008, favorable for PS ECOG < 2), chemotherapy (P = 0.04, favorable for chemotherapy), jaundice (P= 0.019, favorable for absence of jaundice) and site of metastases (P=<0.001, favorable for absence of metastases). **Conclusions:** Presence of jaundice, ECOG ≥ 2, CS IV, use of supportive therapy or presence of metastasis could have a negative impact in survival in patients with advanced gallbladder adenocarcinoma. A prospective randomized trial is necessary to validate this findings.

Key words: Gallbladder Cancer, Overall Survival, Prognostic Factors, Surgery, Supportive Therapy, Chemotherapy

Afiliaciones:
1, Departamento de Oncologia Médica. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
2, División de Investigación, Oncosalud.

Autor para correspondencia:
Luis Schwarz Yataco
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Av. Angamos Este 2520, Surquillo
Lima 34 – Perú
Teléfono: 511 2016500 Ext. 2260.
Email: jesusschwarz@yahoo.com

Aceptado para publicación el 24 de Mayo de 2012

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vesícula biliar tiene una incidencia anual en el país de 4,1 casos nuevos por cada cien mil habitantes con una mortalidad anual de 2,2 por cada cien mil peruanos.[1] Datos históricos del Registro del Cáncer de Lima Metropolitana describen entre los años 1994 a 1997, una tasa de incidencia de 3,26 por cada cien mil habitantes[2], mientras que el Registro de Cáncer de Trujillo menciona una tasa de incidencia cruda de 1,1 y 3,7 casos nuevos por cada 100 000 varones o mujeres, respectivamente durante el periodo 1996 – 2002[3], en tanto que el Registro de Cáncer de Arequipa, durante el periodo 2002 – 2003, reportó una tasa de incidencia cruda de 4,7 por cada cien mil habitantes.[4]

Los cánceres de la vesícula biliar son neoplasias poco frecuentes pero altamente letales y son difíciles de detectar y tratar.[5] En la actualidad, la cirugía es la única intervención que está relacionada con un incremento en la sobrevida global a los 5 años[6,7], pero solo es factible cuando se detecta en estadios clínicos 0 al II (Tis, T1 ó T2, N0, M0).[5,8]

La mayoría de los pacientes portadores de estos tumores en estadios avanzados son tratados con drogas como 5-fluoruracilo, gemcitabina y cisplatino o la combinación de estas drogas con tasas de respuesta, sobrevida libre de progresión y sobrevida global variables en diversos estudios.[9-20]

El objetivo del presente estudio fue evaluar variables clinicopatológicas que podrían influir en el pronóstico de los pacientes con adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar.

MÉTODOS

El presente es un estudio observacional de una serie de casos retrospectiva, y los resultados se extienden a los pacientes con adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas desde enero del 2001 hasta diciembre del 2008. Fueron elegibles todos los pacientes diagnosticados con adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar, que incluye a los estadios clínicos III y IV, que contaron con confirmación citológica o histológica de adenocarcinoma de vesícula biliar. Para el seguimiento se registró la información de la fecha de la última visita o fallecimiento. En caso de los pacientes perdidos de vista, se consultó con bases de datos de EsSalud, SUNAT o RENIEC.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos a través de las tablas de frecuencias para las variables categóricas y continuas. Las curvas de sobrevida fueron estimadas usando el método de Kaplan - Meier y las diferencias significativas entre las curvas estimadas para las categorías de cada variable se probaron con el test de Log-Rank o test de Breslow cuando fuese adecuado. Se consideró un valor $P<0,05$ para una diferencia significativa. Los análisis se realizaron en el programa SPSS 19.0. Las variables se consideraron susceptibles de evaluación si están descritas en más del 5% de la población total, considerándose para su estudio el test estadístico adecuado.

RESULTADOS

Casos incluidos

Desde enero 2001 hasta diciembre 2008, 1101 pacientes fueron diagnosticados con cáncer de vesícula biliar en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, de los cuales, 65 reunieron los criterios de elegibilidad. La mayoría de los pacientes excluidos no contaban con una histología confirmatoria o seguimiento adecuado. Otros fueron portadores de otras patologías **(tabla 1)**.

Tabla 1. Pacientes elegibles para el presente estudio según los criterios de inclusión y exclusión.

	N	%
Pacientes registrados con cáncer de vesícula biliar en el INEN entre enero 2001 y diciembre 2008 (población inicial)	1101	100%
Sin histología	492	44,7%
Pacientes con una sola evaluación	211	19,2%
Histología de carcinoma	17	1,5%
Histología no precisada	62	5,6%
Cáncer de vías biliares intrahepáticas	52	4,7%
Cáncer de vías biliares extrahepáticas	115	10,5%
Tumor de la ampolla de Vater	16	1,5%
Tumor del intestino delgado	14	1,3%
Tumor neuroendocrino	3	0,3%
Linfoma	9	0,8%
Hepatoma	7	0,6%
Adenocarcinoma de vesícula biliar EC I-II	38	3,5%
Adenocarcinoma de vesícula biliar EC III – IV	65	5,9%

Características clinicopatológicas

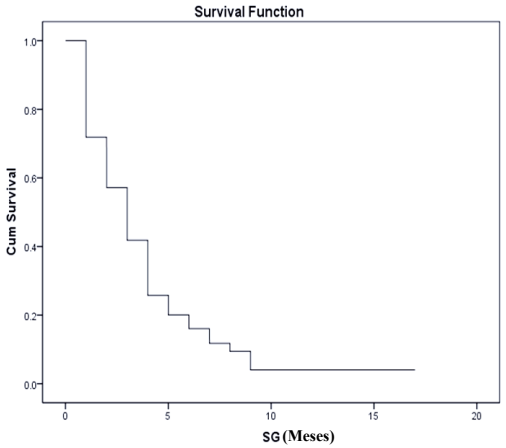
La mediana de edad fue de 62 años (rango desde 18 – 77 años), observándose que 26 (40%) fueron menores de 60 años y 39 (60%) fueron mayores o iguales a 60 años de edad al diagnóstico. El 73,8% (48 pacientes) fueron de género femenino comparado al 26,2% (17 pacientes) que fueron varones. Con respecto al estado funcional el 35,4% presentaron estado ECOG 0-1 (23 pacientes), mientras que el 64,6% (42 pacientes), presentaron un estado funcional ECOG ≥ 2. Cuando se estratificaron los pacientes con respecto al estadio clínico, pudo observarse que el 52,3% correspondieron a estadio clínico III (34 casos), y el 47,7% (31 casos) correspondieron a estadio clínico IV. El 4,6% (3 casos) presentaron tumores de grado 1 el 36,9% (24 casos) tumores de grado 2, y el 46,2% (30 casos) tumores de grado 3. En 8 casos no pudo conocerse el grado histológico. Con respecto a la cirugía, un caso tuvo cirugía con intención curativa, el 16,9% (11 casos) cirugía paliativa, el 29,2% (19 casos) tuvo cirugía incidental y el 52,3% (34 casos) no fue sometido a cirugía. Finalmente, el 12,3% (8 casos) recibió quimioterapia y el 87,7% (57 casos) no la recibió **(tabla 02)**.

Tabla 2. Pacientes elegibles para el presente estudio según los criterios de inclusión y exclusión.

	N	%
Edad		
Mediana (rango)	62	(18-77)
Grupo de edad		
<60 años	26	40
≥60 años	39	60
Género		
Masculino	17	26,2
Femenino	48	73,8
Estado ECOG		
< 2	23	35,4
≥ 2	42	64,6
Estadio Clínico		
III	34	52,3
IV	31	47,7
Grado Tumoral		
Grado 1	3	4,6
Grado 2	24	36,9
Grado 3	30	46,2
No especificado	8	12,3
Tipo de Cirugía		
Curativa	1	1,5
Paliativa	11	16,9
Incidental	19	29,2
Sin cirugía	34	52,3
Quimioterapia		
No	57	87,7
Si	8	12,3
Lugar de Metástasis		
No metástasis	32	49,2
Hígado	14	21,5
Carcinomatosis	4	6,2
Ganglios y tejidos blandos	2	3,1
2 ó más órganos	13	20,0

Análisis de los factores pronósticos

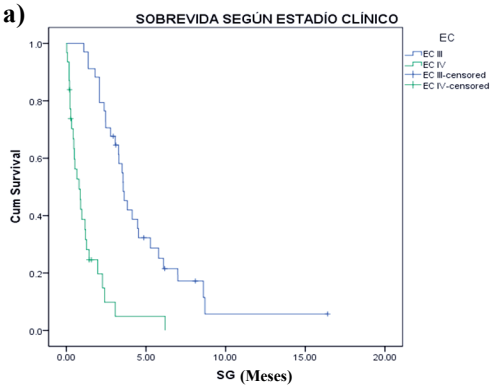
La mediana de sobrevida global para todos los pacientes fue de 2,47 meses **(figura 1).** No se observaron diferencias significativas con respecto al grupo etario (P=0,71), género (P=0,81), grado histológico (P=0,77), presencia de dolor (P=0,54), baja de peso (P=0,13), nauseas/vómitos (P=0,11), anorexia (P=0,073), masa abdominal palpable (P=0,74) y tratamiento quirúrgico (P=0,27). Al evaluarse la sobrevida global de acuerdo al estadio clínico, se observaron diferencias estadísticamente significativas, con una media de sobrevida global de 3,57 meses para los estadios III y de 0,8 meses para los estadios IV (P<0,001) **(figura 2a).** Algo similar se observó cuando se compararon los pacientes según el estado funcional ECOG, donde se observó una media de sobrevida global de 3,5 meses para los pacientes con ECOG 0-1 y 1,37



Mediana de sobrevida	2,47 meses (IC95% 1,91 – 2,83)										
Tiempo (meses)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pacientes (N°)	65	45	34	24	14	10	8	5	4	1	1

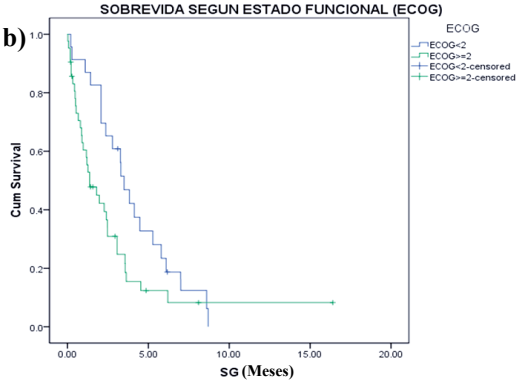
Figura 1. Sobrevida global de todos los pacientes.

a)



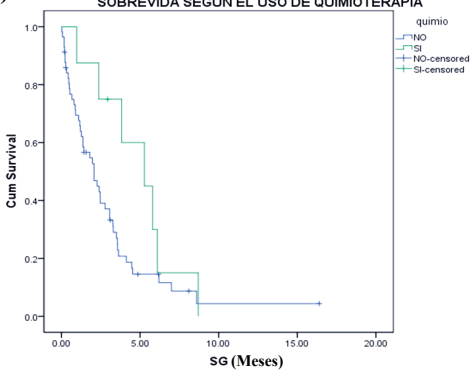
	Mediana de sobrevida (meses)	IC 95%	P
ECIII	3,57	3,01-4,14	<0,001
EC IV	0,8	0,32-1,28	

b)



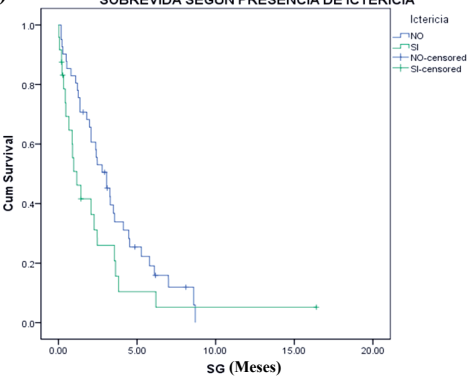
	Mediana de sobrevida (meses)	IC 95%	P
ECOG <2	3,5	2,67-4,33	0,008
ECOG ≥2	1,37	0,47-2,27	

c)



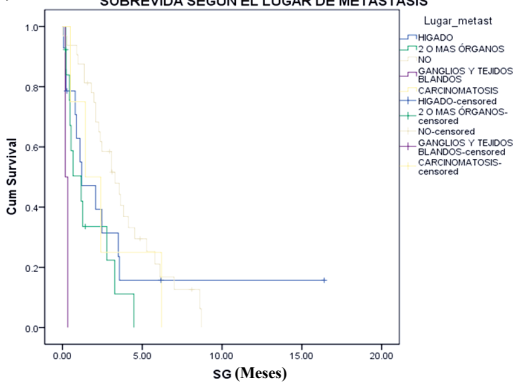
	Mediana de sobrevida (meses)	IC 95%	P
Quimioterapia	3,5	2,67-4,33	0,04
Soporte	1,37	0,47-2,27	

d)



	Mediana de sobrevida (meses)	IC 95%	P
Ictericia	1,17	0,37 – 1,97	0,019
No ictericia	3,07	2,05 – 4,09	

e)



	Mediana de sobrevida (meses)	IC 95%	P
Higado	1,2	0 – 2,87	<0,001
2 ó más órganos	1,17	0,1 – 2,24	
Carcinomatosis	1,43	1,93 – 4,67	
Ganglios y tejidos blandos	0,17	---	
No metástasis	3,3	0 – 3,29	

Figura 2. Sobrevida global en pacientes con adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar de acuerdo al estadio clínico (a) estado funcional (b), uso de quimioterapia (c), presencia de ictericia (d) y lugar de metástasis (e).

Tabla 3. Análisis univariado de los factores que influyen en la sobrevida global.

Factores (variables)	Mediana de sobrevida a 3 meses (%)	Mediana de sobrevida a 6 meses (%)	Univariado	
			Meses (mediana)	P
Edad				
<60	38,1	12,7	2,07	0,71
≥60	35,5	10,8	2,47	
Género				
Masculino	29,4	17,6	2,07	0,807
Femenino	39,8	9,3	2,4	
ECOG				
0-1	56,2	18,7	3,5	**0,008**
≥2	24,8	8,3	1,37	
Grado Histológico				
I-II	35,4	15,7	2,37	0,765
III	46,9	16,9	3,07	
Estadio Clínico				
III	64,6	21,5	3,57	**<0,001**
IV	4,9	0	0,8	
Cirugía (grupos)				
Curativa – Incidental	44	22	3,07	0,27
Paliativa - No cirugía	33,1	9,9	2,07	
Quimioterapia				
No	33,2	11,6	2,07	**0,04**
Si	60	15	5,27	
Lugar de Metástasis				
No Metástasis	51,6	16,9	3,3	**<0,001**
Hígado	23		1,2	
Ganglios y tejidos blandos	0	0	0,41	
2 ó más sitios de metástasis	11,2	0	1,17	
Carcinomatosis	25	0	1,43	
Ictericia				
Si	20,8	5,2	1,17	**0,019**
No	45,2	15,9	3,07	

meses para pacientes con ECOG ≥2 **(figura 2b)**. La sobrevida global para los pacientes que recibieron quimioterapia fue de 5,27 meses, comparado a los 2,07 meses de los pacientes que no recibieron quimioterapia (P=0,04). Se debe resaltar que solo 8 pacientes recibieron quimioterapia, comparado a los 57 pacientes que no la recibieron, por la falta de proporción de datos es difícil comparar estos dos subgrupos **(figura 2c)**. La presencia de ictericia muestra una mediana de sobrevida global de 1,17 meses y en la ausencia de esta es de 3,07 meses **(figura 2d)**. Finalmente los pacientes con metástasis a nivel hepático, carcinomatosis, 2 ó más sitios de metástasis, ganglios y tejidos blandos comprometidos tuvieron una media de sobrevida global similar (1,2 meses; 1,43 meses; 1,17

meses y 0,41 meses respectivamente) a diferencia de los pacientes que no presentaron metástasis (3,3 meses; P<0.001) **(figura 2e).**

DISCUSIÓN

El cáncer de vesícula biliar es poco común y ha sido tradicionalmente asociado a un pobre pronóstico. En este estudio evaluamos 65 pacientes con adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar y los posibles factores pronósticos de sobrevida global. Una de las principales limitaciones del estudio fue el seguimiento de los pacientes, ya que debido al pobre pronóstico de la enfermedad, muchos no se decidieron por el tratamiento oncológico y no volvieron a consulta. Desafortunadamente, no se pudo capturar información (debido a que no estaba disponible en las historias clínicas) de muchos pacientes, los que tuvieron que ser excluidos cuando se analizaron determinadas variables **(tabla 1)**. Las tasas de sobrevida global son similares a las descritas en el MD Anderson en 1978; 2 a 4 meses en los casos irresecables.[21] Se ven resultados similares en las series de casos de **Bertran *et al*. (Chile – 2010)** y **Kayahara *et al.* (EEUU – 2007)**, con una mediana de sobrevida de 3 y 4 meses respectivamente. [22,23]

Con respecto al estado funcional, debemos señalar que este generalmente no es evaluado en las series de casos de este tipo de patología. El estudio de **Hiroshi Ishi *et al*. (2004)** es de tipo observacional en pacientes con adenocarcinoma de vesícula biliar avanzado, concluyendo que existen beneficios en términos de sobrevida global en los pacientes que recibieron quimioterapia paliativa con un ECOG menor a 2 (mediana de sobrevida de 5,9 meses para los pacientes con ECOG < 2 que reciben quimioterapia vs 1,8 meses para los pacientes con ECOG 2 ó más que no recibieron quimioterapia).[24]

Tabla 4. Comparación de series de casos

	Kayahara (Japón-2007)	Konstantinidis* (EEUU-2009)	Bertran (Chile-2010)	Nuestra serie
No de pacientes	4770	402	317	65
Criterios de inclusión	Pacientes con cáncer de vesícula post-operados	Cáncer de vesícula estadio clínico I al IV	Cáncer de vesícula estadio clínico I al IV	Adenocarcinoma de vesícula biliar estadio clínico III y IV
Media de edad (años)	66	71/71/67	----	62
Síntomas y signos (%)	----	Dolor abdominal: 56,5/58,1/66,7 Ictericia obstructiva: 36,1 /42,8/20,8	Dolor abdominal: 82,8 Ictericia: 53,6 Náuseas y vómitos: 42,6 Pérdida de peso: 38,2	Dolor abdominal: 86,2 Ictericia: 36,9 Masa palpable: 40 Pérdida de peso: 50,8
Sobrevida media (meses)	EC III: 29% EC IVA: 12% EC IVB: 3% (**)	EC III: 4,7 EC IV: 4	3	2,47
Factores pronósticos (Análisis univariado)	Edad Género (en EC I/II) TNM	TNM Ictericia Margen quirúrgico Invasión vascular Invasión perineural	TNM Ictericia Dolor abdominal Masa palpable Grado histológico Tipo de cirugía Inf. angio-linfática Diagnóstico no incidental	Estadio clínico Quimioterapia Ictericia Metástasis a distancia Estado funcional
Factores pronósticos (Análisis multivariado)	TNM	T: Tumor Margen quirúrgico	TNM Ictericia Diagnóstico no incidental	---

*, Pacientes evaluados en tres periodos de tiempo: 1962-1979, 1980 – 1997 y 1998-2008; ** Sobrevida a 5 años.

En la literatura, al igual que en nuestra serie, el síntoma que se describe con más frecuencia es el dolor abdominal[22,25]. La ictericia también se ha descrito como un signo frecuente al diagnóstico y como factor pronóstico[25], lo cual está en relación a la "carga tumoral" que presenta el paciente.

El estudio de **Sharma *et al.* (2010)** comparó diversos esquemas de quimioterapia en adenocarcinoma de vesícula biliar irresecable y mostró una mediana de sobrevida global de 6,5 meses con el uso de quimioterapia (gemcitabina asociada a oxaliplatino) y menor de 4 meses con el manejo de soporte.[26] No existen datos sólidos sobre el beneficio del uso de quimioterapia en adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar. En nuestro estudio el uso de quimioterapia mostró beneficio en el análisis univariado, pero los datos no son proporcionales, con solo 8 pacientes en el grupo con uso de quimioterapia comparado a los 57 pacientes que solo recibieron terapia de soporte. En el estudio de **Konstantinidis *et al*. (2009)**, se muestra como en el periodo 1962 - 1979, solo el 18,1% de los pacientes fueron sometidos a quimioterapia o radioterapia; esta proporción aumentó hasta llegar a un 45,8% en el periodo 1998 – 2008.[25] En nuestro medio el uso de tratamiento sistémico en adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar aún es bajo (12,3% en nuestra serie).

En el estudio de **Kayahara *et al.* (2007)** que involucró a 4770 pacientes japoneses, se describieron diferencias en la sobrevida global de acuerdo al estadio clínico, siendo la sobrevida a los 5 años para los pacientes con estadio I del 77%, del 60% para el estadio II, del 29% en el estadio III, del 12% para el estadio IVA y 3% para el estadio IVB.[23] La serie de casos de **Bertran *et al.* (2010)** con 317 pacientes con adenocarcinoma de vesícula biliar del Registro Poblacional de Valdivia – Chile muestra al TNM como el factor más influyente en la sobrevida global.[22] La serie de **Konstantinidis *et al*. (2009)**, muestra 402 pacientes potencialmente operables, demostrando que el tamaño tumoral (T) influye directamente en la posibilidad de resección quirúrgica y sobrevida del paciente.[25] Estas tres series de casos mostraron al TNM como factor de significancia pronostica en el análisis multivariado **(tabla 3)**.

El tratamiento del cáncer de vesícula continúa siendo un desafío para los oncólogos, y por su baja incidencia en países desarrollados, es poco atractiva para investigar y desarrollar drogas nuevas. Los estudios sobre esta patología presentan tres grandes dificultades: Estudios con escaso número de pacientes, inclusión de otros tumores de la vía biliar en el análisis y falta de estudios prospectivos randomizados. En nuestro caso debemos resaltar el escaso seguimiento y la falta de inclusión en tratamientos sistémicos de este grupo de pacientes.

Países como el nuestro, deben converger esfuerzos con otros países que presenten altas incidencias de esta neoplasia para realizar grandes estudios clínicos con nuevos esquemas de tratamiento que incluyan además un componente translacional, sentando las bases para la utilización de terapias blanco dirigidas más efectivas que se traduzcan en diferencias verdaderamente significativas en la sobrevida global. La naturaleza exploratoria de este estudio nos señala el estadio clínico, estado funcional (ECOG), presencia de ictericia, sitio de metástasis y uso de quimioterapia (aunque este último no tiene datos proporcionales) como probables factores de significancia pronóstica, sin embargo, es necesario realizar un estudio prospectivo randomizado para validar estos hallazgos en nuestro medio.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: http://globocan.iarc.fr, revisado el 05/enero/2012.
2. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 1994-1997. Centro de Investigaciones "Maes Heller".
3. Registro de Cáncer de Trujillo 1996 – 2002 Cáncer en Trujillo.
4. Registro de Cáncer Poblacional de Arequipa 2002-2003.
5. Taner CB, Nagorney DM, Donohue JH. Surgical treatment of gallbladder cancer. J Gastrointest Surg 2004;8:83–9.
6. Wistuba II, Gazdar AF. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour. Nat Rev Cáncer 2004;4:695-706.
7. Roa I, Araya JC, de Aretxabala X, Salinas C Wistuba I. Gallbladder pathology in Temuco, IX Region. Rev. Med. Chil 1989;117: 889–94.
8. de Aretxabala, X., Roa, I. & Burgos, L. Gallbladder cancer, management of early tumors. Hepatogastroenterology 1999;46:1547–51.
9. Ducreux M, Van Cutsem E, Van Laethem JL, Gress TM, Jeziorski K, Rougier P et al. EORTC Gastro Intestinal Tract Cáncer Group: a randomised phase II trial of weekly high-dose 5-fluorouracil with and without folinic acid and cisplatin in patients with advanced biliary tract carcinoma: results of the 40955 EORTC trial. Eur J Cancer 2005; 41:398–403.
10. Cantore M, Mambrini A, Fiorentini G, Rabbi C, Zamagni D, Caudana R, et al. Phase II study of hepatic intraarterial epirubicin and cisplatin, with systemic 5-fluorouracil in patients with unresectable biliary tract tumors. Cancer 2005; 103:1402–7.
11. Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Takezako Y, Morizane C. Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cáncer. Br J Cancer 2004; 91:1769–74.
12. Raderer M, Hejna MH, Valencak JB, Kornek GV, Weinlander GS, Bareck E, et al. Two consecutive phase II studies of 5-fluorouracil/leucovorin/mitomycin C and of gemcitabine in patients with advanced biliary cancer. Oncology 1999; 56:177–80.
13. Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Furuse J, Ishii H. A phase II trial of Uracil-tegafur (UFT) in patients with advanced biliary tract carcinoma. Jpn J Clin Oncol 2005; 35:439–43.
14. Furuse J, Okusaka T, Funakoshi A, Yamao K, Nagase M, Ishii H, et al. Early Phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin in patients with unresectable advanced biliary tract cáncer. Jpn J Clin Oncol 2006; 36:552–6.
15. Penz M, Kornek GV, Raderer M, Ulrich-Pur H, Fiebiger W, Lenauer A, et al. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cáncer. Ann Oncol 2001; 12:183–6.
16. Tsavaris N, Kosmas C, Gouveris P, Gennatas K, Polyzos A, Mouratidou D, et al. Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer. Invest New Drugs 2004; 22:193–8.
17. Eng C, Ramanathan RK, Wong MK, Remick SC, Dai L, Wade-Oliver KT, et al. A Phase II trial of fixed dose rate gemcitabine in patients with advanced biliary tree carcinoma. Am J Clin Oncol 2004; 27:565–9.

18.Park JS, Oh SY, Kim SH, Kwon HC, Kim JS, Jin-Kim H, et al. Single-agent gemcitabine in the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase II study. Jpn J Clin Oncol 2005; 35:68–73.
19.Von Delius S, Lersch C, Schulte-Frohlinde E, Mayr M, Schmid RM, Eckel F. Phase II trial of weekly 24-hour infusion of gemcitabine in patients with advanced gallbladder and biliary tract carcinoma. BMC Cancer 2005; 5:61
20.Okusaka T, Ishii H, Funakoshi A, Yamao K, Ohkawa S, Saito S, et al. Phase II study of single-agent gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. Cancer Chemother Pharmac 2006; 57:647–53.
21.Perpetuo MO, Valdivieso M, Heilbrun LK, Nelson RS, Connor T, Bodey GP. Natural history of gallbladder cancer: A review of 36 years experience at MD. Anderson Cancer Center. Cancer 1978;42: 330-335.
22.Bertran E, Heise K, Andia M, Ferreccio C. Gallbladder cancer: incidence and survival in a high-risk area of Chile. Int. J Cancer 2010;127: 2446-2454.
23.Kayahara M, Nagakawa T. Recent trends of Gallbladder Cancer in Japan: An Analysis of 4770 Patients. Cancer 2007;110: 572-580.
24.Ishii H, Furuse J, Yonemoto N, Nagase M, Yoshino M, Sato T. Chemotherapy in the treatment of advanced gallbladder cancer. Oncology 2004; 66:138–42.
25.Konstantinidis IT, Deshpande V, Genevay M, Berger D, Fernandez-del Castillo C, et al. Trends in presentation and survival for gallbladder cancer during a period of more than 4 decades: a single-institution experience. Arch Surg 2009;144:441-7.
26.Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, Deo SV, Pal S, Sreenivas V, et al. Best Supportive Care Compared With Chemotherapy for Unresectable Gall Bladder Cancer: A Randomized Controlled Study. J Clin Oncol 2010;28: 4581-6.

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

Financiación: El presente estudio fue autofinanciado por los autores.

Volumen 2 ■ Número 1 ■ Julio 2012

Carcinos Καρκίνος

Revisión

El antígeno prostático específico (PSA): Biología y utilidad en el despistaje del cáncer de próstata

Prostate-specific antigen: Biology and utility in the prostate cancer screening

Joseph Pinto[1], Carlos Vallejos[1].

RESUMEN

El uso del antígeno prostático específico (PSA) para el despistaje del cáncer de próstata ha polarizado a la comunidad médica. Mientras una fuerte evidencia sugiere que la inclusión de programas de tamizaje basados en el dosaje de PSA no modifican las tasas de mortalidad específica por esta enfermedad y al contrario, conllevan a complicaciones, sobretratamiento y altas tasas de falsos positivos, otro grupo de expertos sugiere que el dosaje de PSA es una herramienta eficaz para la detección precoz del cáncer de próstata (como por consecuencia reduce la mortalidad) y que su empleo en estos programas de despistaje está ampliamente justificado. En este artículo revisamos la biología del PSA, los resultados de los principales estudios clínicos randomizados, así como la percepción de los pacientes y especialistas.

Palabras clave: PSA; Cáncer de Próstata; Despistaje del Cáncer; Sobretratamiento; Sobrediagnóstico.

ABSTRACT

The use of prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer screening has polarized the medical community. While strong evidence suggests that the inclusion of screening programs based on the dosage of PSA do not modify the specific mortality rates from this disease and conversely, they lead to complications, overtreatment and high rates of false positives, another group of experts suggests that the dosage of PSA is an effective tool for early detection of prostate cancer (and therefore reduction in mortality) and its use in screening programs is widely ustified. This article reviews the biology of PSA, the results of major randomized clinical trials and the perception of patients and specialists.

Key words: PSA; Prostate Cancer; Cancer Screening; Overtreatment; Overdiagnosis.

Afiliación:
1, División de Investigación, Oncosalud.

Autor para correspondencia:
Joseph Pinto
Oncosalud
Av. Guardia Civil 571, San Borja
Lima 41 – Perú
Email: jpinto@oncosalud.pe

Aceptado para publicación el 23 de Julio de 2012

INTRODUCCIÓN

El gen del antígeno prostático específico (PSA, del inglés *Prostate-Specific Antigen*) se encuentra localizado en el cromosoma 19. El gen del PSA es un miembro de la familia del gen kallkreina humana, codifica una proteína de tipo serina proteasa que presenta regulación androgénica[1] y es producida en niveles altos en las células epiteliales de la próstata.[2] La función biológica del PSA consiste en licuar el coágulo seminal.[3] Aunque inicialmente se pensaba que la expresión del PSA ocurría exclusivamente en el epitelio prostático, se ha detectado bajas tasas de expresión en el endometrio, tejido mamario normal, tumores de mama y otros tejidos.[4,5,6]

Los niveles séricos del PSA están influenciados por la expresión genética y en este sentido, se ha identificado que los polimorfismos en el promotor de este gen, especialmente el haplotipo −5412 C/−5429 G, produce niveles más elevados de PSA sérico.[7] Aún no se conoce el rol de estos polimorfismos en el riesgo de cáncer de próstata.

Estudios de secuenciamiento de genomas de varios tumores de próstata han determinado que estos presentan una mediana de más de 3800 mutaciones

somáticas putativas (un estimado de 0,9 mutaciones por cada millón de bases, una tasa de mutaciones similares a las encontradas en melanomas y cánceres de pulmón de células no pequeñas.[8] Los cánceres de próstata avanzados (incluyendo los tumores independientes de andrógeno) producen PSA aún en presencia de bloqueo androgénico[9], debido a que el receptor del andrógeno puede activarse por la proteína kinasa A y por niveles incrementados de AMP cíclico.[10] Este fenómeno es particularmente importante porque debido a ello, el PSA no pierde su utilidad para monitorear la enfermedad avanzada o tratada con terapia anti hormonal.

El PSA se encuentra en la sangre en forma libre (la mayor parte) o formando complejos con otras proteínas (1-2% del PSA total), entre las que se encuentran la α1-anti quimiotripsina, la α1-inhibidor de proteasas y la α2 microglobulina.[11]

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata constituye la segunda neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada en varones con alrededor de 900 mil nuevos casos cada año en todo el mundo, observándose que las tres cuartas partes de fallecidos por esta enfermedad, son de países desarrollados. La incidencia del cáncer de próstata puede variar ampliamente según el país. Las tasas de incidencia más altas ocurren en Australia y Nueva Zelanda (104,2 nuevos casos por cada 100 mil varones), mientras que en Asia central y el sur de Asia, la incidencia es de 4,1 nuevos casos por 100 mil varones. En el año 2030, se estima que ocurrirán mas de 1'600 000 nuevos casos.[12]

En el Perú, alrededor de 4100 nuevos casos se diagnostican cada año, mientras se espera que en el año 2030, más de 4400 varones sean diagnosticados. El cáncer de próstata le cuesta la vida cada año a más de 1600 peruanos.[12] Un trabajo realizado por **Alarcón y Agreda (2004)**, describió que el 9,8% de pacientes son diagnosticados en estadio clínico II, el 29.4% en estadio clínico III y el 60,7% en estadio clínico IV[13], mientras que **Pow Sang *et al* (2009)**, describen 76% de cánceres de próstata en estadio IV durante los periodos 1981 – 1985, en tanto que en el periodo 2001-2006, la frecuencia de los casos en estadios metastásicos fue del 44%.[14]

EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA ANTES DE LA ERA DEL PSA

Es evidente y ha sido extensamente descrito que desde la introducción del PSA, los números de casos de cáncer de próstata diagnosticados se han incrementado. Mientras que este incremento producido por los cambios en los métodos de tamizaje en muchos cánceres, como el cáncer de cuello uterino, colon, mama o cáncer de pulmón, es considerado como un avance en la detección temprana de la enfermedad, en el cáncer de próstata es considerado como un sobrediagnóstico.

En el año 1986, antes del primer reporte del PSA como marcador sérico para el cáncer de próstata, la incidencia de esta neoplasia era de 119 nuevos casos por cada 100 000 varones en los Estados Unidos. A partir de ese año, la incidencia del cáncer de próstata presentó un incremento anual del 10% hasta llegar a un pico en 1992 con 237,2 nuevos casos por cada 100 000 varones.[15]

En el Perú, la incidencia de cáncer de próstata durante los años de 1994-1997 fue de 28,8 y en el 2008 de 25,1.[12,16] A diferencia de los países más desarrollados, en el Perú, la frecuencia de tumores en estadios avanzados es mayor y, adicionalmente, es difícil estimar cual ha sido el impacto del PSA desde su introducción, ya que mucha de la población masculina no lo usa para la detección temprana, debido a una precaria cultura de prevención.

La sobrevida del cáncer de próstata a los 15 años, en una cohorte prospectiva de pacientes diagnosticados entre 1977 y 1984, fue del 57% para pacientes con enfermedad localmente avanzada y el 6% en aquellos que presentaron enfermedad metastásica.[17] Actualmente, los avances en la terapia han permitido mejorar significativamente los tiempos de sobrevida.

EL PSA Y LA DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Desde que comenzó el uso de las pruebas serológicas para medir los niveles de PSA, se comenzó a evidenciar una fuerte asociación entre niveles de > 4 ng/mL con una mayor probabilidad de tener un cáncer de próstata, aun cuando el examen dígito rectal resulta negativo.[18, 19, 20] En un estudio prospectivo donde se enrolaron 312 individuos (de los cuales 40 desarrollaron cáncer de próstata) y 389 casos de cáncer de próstata no palpable tratado quirúrgicamente, se pudo observar que niveles de PSA pre tratamiento por debajo de 4 ng/mL pronosticaban tumores pequeños (en el 69% de los casos) y con mucha probabilidad de curación (en el 94% de los casos), definido en este estudio por tumores confinados al órgano o con penetración capsular con un puntaje de Gleasson <7 y márgenes negativos. Asimismo, en un estudio realizado por **Carter *et al.* (1997)**, se describió que un incremento en los niveles pre tratamiento de PSA estaban asociados a una menor probabilidad de curación (una proporción de 36,9% de tumores con mucha probabilidad de curación para niveles de PSA entre 4.1-5,0 ng/mL, mientras que la probabilidad de tener tumores no curables en casos con PSA >5 ng/mL fue del 30%). Los autores sugirieron que los niveles de PSA entre 4 – 5 ng/mL podrían ser rangos aceptables para detectar casos curables.[21]

Tabla 1.- Resultados de Estudios randomizados que evaluaron la influencia del tamizaje del PSA en la mortalidad específica por cáncer de próstata.

Autor	Brazo	Población	N	Intervención	Seguimiento	Resultados	P
Sandblom *et al.* *(2004)*	Tamizaje Control	Suecia	1494 7532	Cada tres años. EDR inicialmente (1987) y PSA a partir de 1993)	15 años	Mortalidad en pacientes diagnosticados con CP por CP: 32,2% vs 23,5%	No significativo (valor P no descrito)
Labrie *et al.* *(2004)*	Tamizaje Control	Canadá	7348 14 231	Dosaje de PSA anual y EDR en la primera visita	11 años	Incidencia anual de muerte por CP de 19.8/100 000 en el brazo de tamizaje y 52,3/100 000 en le brazo control	<0,0002
Van Leeuwen *et al.* *(2010)*	Tamizaje Control	Holanda Irlanda del Norte	11 970 13 3287	Dosaje de PSA y examen dígito rectal (EDR) cada 4 años, con biopsia prostática si el PSA esta incrementado o un EDR anormal	8,5 años	Mortalidad por CP o intervenciones debido al CP de 0,29% en el grupo de tamizaje y 0,45% en el grupo control	0,008
Zhu *et al.* *(2011)*	Tamizaje Control	Holanda	19 950 21 139	Dosaje de PSA cada 4 años, con biopsia prostática si el PSA esta incrementado	11 años	Mortalidad en pacientes por cáncer de próstata: 25,9% vs 28,5%	0,9
Schröder *et al.* *(2012)*	Tamizaje Control	Holanda, Suecia, Bélgica y Finlandia, Suiza, Italia, España y Francia	72 891 89 352	Dosaje de PSA cada 4 años (cada 2 años en Suecia) con biopsia prostática si el PSA esta incrementado	11 años	Incidencia de muerte de 0,39/1000 en el brazo de tamizaje y de 0,5/1000 en el brazo control	0,001
Andriole *et al.* *(2012)*	Tamizaje Control	Estados Unidos	38 343 38 350	Dosaje de PSA anual por 6 años y EDR anual por 4 años, con biopsia si hay algún hallazgo.	7 años	Incidencia de muerte por CP de 2,0/1000 en el brazo de tamizaje y de 1,7/1000 en el brazo control	No significativo (valor P no descrito)
Lujan *et al.* *(2012)*	Tamizaje Control	España	2416 1862	Dosaje de PSA cada 4 años, con biopsia prostática si el PSA esta incrementado	15 años	Sobrevida específica por cáncer de próstata: 99,74% vs 99,81%	0,544

Abreviaturas: EDR, examen dígito rectal; CP, cáncer de próstata.

Los niveles de PSA pueden variar de acuerdo a la etnicidad y se ha descrito que estos niveles son más altos en individuos de raza negra. El estudio realizado por **Morgan *et al.* (1996)**, en 3475 individuos sanos y 1783 con cáncer de próstata estimó que la media de niveles de PSA en individuos afro descendientes sanos es de 1,48 ng/mL y de 7,46 ng/mL en pacientes con cáncer de próstata. Estos valores fueron significativamente mas bajos en individuos de raza blanca, con 1,33 ng/mL en individuos sanos y 6.28 ng/mL en portadores de cáncer de próstata.[22] A pesar de estas diferencias, un estudio realizado por **Catalona *et al.* (2000)**, mostró que con un punto de corte del 25% en el PSA libre se tiene una sensibilidad del 95% en ambas razas.[23]

Una reciente publicación del *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) indicó que el tamizaje de cáncer de próstata redujo significativamente el desarrollo de enfermedad metastásica, observándose que en la población intervenida, luego de una mediana de seguimiento de 12 años, la presencia de casos metastásicos fue 40% menor que en el grupo de control.[24]

¿EL TAMIZAJE BASADO EN DOSAJE DE PSA DISMINUYE LA MORTALIDAD POR CÁNCER DE PROSTATA?

En octubre del 2011, se publicó en la revista científica *Annals of Medicine* un artículo liderado por el doctor Roger Chou, en una iniciativa de la *U.S. Preventive Services Task Force*, donde se realizó una revisión sistemática de la evidencia del empleo del dosaje de PSA en el tamizaje del cáncer de próstata. Este artículo concluía que los programas de screening basados en PSA resultaron en una pequeña o ninguna reducción de la mortalidad por cáncer de próstata y más bien, el tamizaje estaba asociado con daños relacionados a las evaluaciones subsecuentes y tratamientos que podrían ser innecesarios.[25] En el año 2012, en la misma revista médica, la *U.S. Preventive Services Task Force*, en forma concluyente, recomendó no usar en los programas de tamizaje para el cáncer de próstata, métodos basados en el dosaje de PSA.[26]

A pesar de los estudios iníciales que mostraron la ventaja de los programas de tamizajes basados en PSA para disminuir la mortalidad específica para cáncer de próstata, recientes publicaciones de los resultados de los grandes estudios clínicos, tanto norteamericanos como europeos, produjeron resultados contrastantes.

Un estudio realizado en Quebec que enroló 46 486 varones entre 45 – 80 años de edad y publicado en el 2004 demostró un significativo aporte del tamizaje con dosaje de PSA y el examen dígito rectal en la reducción de la mortalidad específica por cáncer de próstata (RR=0,385; P=0,0025)[27]; ese mismo año, un estudio realizado en Suecia y que incluyó 10 520 participantes, no encontró correlación entre el tamizaje y la disminución de la mortalidad específica por esta enfermedad, luego de un seguimiento de 15 años; pero existieron diferencias con respecto al estadio del tumor al diagnóstico (tumores localizados en el 56,5% y 26,7%, en el grupo de tamizaje y control, respectivamente).[28]

Otro estudio negativo fue el de **Andriole y Col (2012),** realizado en 10 centros de prevención de Estados Unidos y que incluyó 76 865 individuos, no logró identificar ventajas, en términos de disminución de mortalidad específica por cáncer de próstata (MECP), en el dosaje anual de PSA (por 6 años) con el examen digito rectal anual (por 4 años) comparado al cuidado estándar. Los resultados a 13 años de seguimiento estimaron tasas de mortalidad acumulada por cáncer de próstata de 3,7 muertes por cada 1000 varones vs 3,4 por cada 1000 en los brazos de intervención y control, respectivamente (RR = 1,09, IC 95%= 0.87 - 1,36). Cuando se realizó un sub análisis de estos pacientes (con un seguimiento de 10 años), se observó que existía una disminución en el riesgo de MECP en el grupo de varones del brazo de intervención que no tenían o presentaban una mínima comorbilidad (22 vs 38 muertes; Hazard Ratio Ajustado [AHR], 0,56; 95% CI, 0,33-0,95; P=0,03).[29] Esta diferencia se perdió en el seguimiento a los 13 años. Este estudio, a los 6 años de seguimiento, reportó una contaminación del brazo control del 52% (individuos que fueron sometidos a exámenes de PSA) y una tasa de inasistencia del 15% en el brazo de intervención.[30, 31]

En contraste con los estudios norteamericanos, los datos del ERSPC que enroló a 182 160 pacientes (con edades entre 50 – 74 años), mostró diferencias significativas en términos de mortalidad específica por cáncer de próstata. Los pacientes fueron randomizados a observación o dosaje de PSA cada 4 años (cada 2 años en Suecia) con biopsia prostática si el PSA estaba incrementado. Luego de una mediana de seguimiento de 11 años, la incidencia de muerte por cáncer de próstata fue de 0,39/1000 en el brazo de tamizaje y de 0,5/1000 en el grupo control. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (P=0,001).[32] A pesar que los datos multinacionales mostraron diferencias a favor del tamizaje, en el análisis publicado regionalmente, se encuentran conclusiones contradictorias.

El brazo español del estudio ERSPC, recientemente reportó que el tamizaje no brindó beneficios en términos de sobrevida específica por cáncer de próstata (99,74% y 99,81% para los brazos de tamizaje y control, respectivamente; P=0,544).[33] El brazo holandés reportó también, luego de un seguimiento de 11 años, que no existieron diferencias en términos de mortalidad específica por cáncer de próstata en el grupo de pacientes que desarrollaron esta neoplasia (25,9% vs 28,5% en

Tabla 2. Efecto de las edades de enrolamiento en la mortalidad por cáncer de próstata en los estudios randomizados.

Autor	Brazo	Edad de enrolamiento (años)	Edad al diagnóstico (años)		Efecto del estrato etario en la mortalidad por CP
Sandblom *et al. (2004)*	Screening	50-69	Media	68,1	No descrito
	Control			69,7	
Labrie *et al. (2004)*	Screening	45-80	No descrito		El efecto del tamizaje es consistentemente significativo en cada estrato de edad (5 años por estrato; P=0.004)
	Control				
Van Leeuwen *et al. (2010)*	Screening	55-74	Mediana*	67	No descrito.
	Control			70	
Zhu *et al. (2011)*	Screening	55-74	Mediana	70	No descrito.
	Control			72	
Schröder *et al. (2012)*	Screening	55-74	No descrito		El radio de muerte por CP fue solo significativo entre las edades de 65 - 69 años.
	Control				
Andriole *et al. (2012)*	Screening	55-74	No descrito		No hay interacción estadística entre la edad y la mortalidad por CP (RR=1,19 para el grupo 55-64 años y RR= 1,02 para el grupo 65-74 años, para individuos entre el grupo control vs tamizaje, respectivamente; P=0.81).
	Control				

*. Diferencia estadísticamente significativa.

pacientes tamizados y del grupo control, respectivamente; P=0,9), a pesar de que un año antes, se reportaron diferencias significativas en la mortalidad por cáncer de próstata luego de 8,5 años de seguimiento (0,29% en el grupo de tamizaje vs 0,45% en el grupo control, respectivamente; P=0,008). En este estudio el grupo de tamizaje estaba constituido por 11 970 individuos del grupo holandés del ERSPC, mientras que el brazo de control estaba integrado por 133 287 varones de un registro poblacional del norte de Irlanda.[34]

SOBREDIAGNÓSTICO Y POTENCIALES DAÑOS DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA

Uno de los potenciales inconvenientes de los programas de tamizaje es el sobrediagnóstico, el cual es definido como la detección de un cáncer, resultante de un despistaje y que es histológicamente comprobado, pero que carecería de importancia clínica a lo largo de la vida de un individuo si no hubiera sido detectado.[35] Las complicaciones se producen cuando estos casos resultan en un seguimiento agresivo, lo que aumenta la incidencia de situaciones comórbidas en este grupo de pacientes. En un estudio realizado en la población de Estados Unidos, mediante un modelo computarizado usando una población hipotética de dos millones de varones, que fueron comparados con datos reales del SEER Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEERs), estimó tasas de sobrediagnóstico del 17,7% para pacientes de raza blanca y del 20,3% para la raza negra.[36]

Posteriores estudios han demostrado que las tasas de sobrediagnóstico varían con la edad y con el periodo de permanencia de los pacientes dentro de un programa de tamizaje. Un estudio realizado en la población inglesa describió que con un seguimiento de 5 años, un grupo de varones entre 40 a 44 años presentan una probabilidad de sobrediagnóstico del 0,08%, mientras que los varones entre 65 a 69 años presentan una probabilidad del 5.3%, y para individuos entre 85-89 años, esta probabilidad es de 40,7%. Si el seguimiento dentro de un programa fuera de 10 años, estas probabilidades serían del 2,8%, 5,3% y del 63,8%, para estos grupos de edades, respectivamente.[37]

El sobrediagnóstico puede conllevar a un seguimiento agresivo de tumores que normalmente no causarían mayor problema, pero ocasionando complicaciones relacionadas con los procedimientos necesarios para confirmar histológicamente el cáncer de próstata. El estudio de **Rosario *et al.* (2012)**, describió cual es la evolución a corto plazo de la biopsia prostática en varones quienes presentaron niveles >3ng/mL de PSA. Los autores hicieron evaluaciones (luego de la biopsia, a los 7 y a los 35 días) del efecto de los síntomas relacionados al dolor, infecciones, sangrado y la actitud de los pacientes para realizarse otra biopsia. A pesar de que el 85% de los hombres manifestaron presentar un dolor leve o ningún dolor asociado con este procedimiento, luego de 35 días, el 44% presentó dolor, el 90% presentó sangre en el semen y el 60% en la orina. Luego de la biopsia, el 10,9% consideraron

que tomarse una segunda biopsia sería un problema mayor o moderado. Este porcentaje aumento a los 7 días al 19,6%.[38]

PERCEPCIÓN DE PACIENTES Y MÉDICOS SOBRE EL TAMIZAJE CON PSA Y EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER PRÓSTÁTICO

A pesar de toda la controversia generada sobre el valor del dosaje de PSA para reducir la mortalidad del cáncer de próstata, es necesario tener en cuenta el punto de vista de los pacientes. Es obligación del médico proporcionar toda la información disponible y son los pacientes con niveles de PSA elevados, los que finalmente deben decidir si realizarse o no un despistaje. En un estudio realizado en los Estados Unidos, y donde se incluyeron a 2840 varones mayores de 50 años y 345 médicos (229 médicos de familia y 116 de medicina interna), se describió que el 74% de los médicos discuten con sus pacientes los riesgos y beneficios de realizarse el dosaje del PSA, pero pocos de estos (solo el 10%) usaban herramientas educativas.[39] Es decir, rutinariamente no se estarían usando los recursos educativos adecuados para que los pacientes tomen apropiadamente sus decisiones.

A pesar de la falta de conclusiones contundentes y grandes estudios que concuerden que el tamizaje del cáncer de próstata brinda beneficios en términos de mortalidad, la conducta de los varones con respecto a la observación permanece temerosa y poco confiable. El estudio quirúrgico *Prostate Cancer Intervention VS Observation Trial* (PIVOT) mostró, aunque no descrito en detalle, una realidad sobre las actitudes de los pacientes con respecto a la observación, como estrategia de manejo de la enfermedad. Se invitaron a 5023 varones ≤ 75 años pacientes en estadios T1-2, N0, Mx, con niveles de PSA <59ng/ml, candidatos a prostatectomía radical para ser enrolados en el estudio y ser randomizados a cirugía versus observación. De los varones invitados, 4292 rechazaron ser randomizados y solo 731 aceptaron participar en el estudio.[40]

Estos datos pueden indicar el rechazo de la mayoría de varones a someterse solo a observación en vez de un tratamiento activo. En otro estudio que fue realizado en 2365 varones con carcinoma de próstata clínicamente localizado, se describió que los pacientes que no recibieron alguna intervención terapéutica (solo observación), estuvieron menos satisfechos comparados con los pacientes que sí recibieron tratamiento activo, tal como deprivación androgénica, prostatectomía o radioterapia (P<0,001). Este estudio también mostró que los pacientes hispanos presentan mayor insatisfacción con la deprivación androgénica (50,1% vs. 58,0%, P = 0,05) y la prostatectomía radical, comparados con los pacientes no hispanos (29,7% vs. 71,8%, P = 0,02).[41]

CONCLUSIONES

Hoy en día se ha despertado una gran controversia que divide a la comunidad médica, mientras que los miembros de la sociedad están esperando un consenso definitivo que confirme el uso o no del PSA para el tamizaje del cáncer de próstata. No existen dudas sobre la capacidad del tamizaje para detectar tumores en estadios más tempranos, y a pesar de las tasas de falsos positivos y sobrediagnóstico, quizá, el exhaustivo subanálisis de los grandes estudios randomizados y un seguimiento más largo nos puedan mostrar en que grupo de pacientes, el PSA tiene más valor, y aún más, se espera que nuevas formas de tratamiento puedan brindar beneficios en términos de sobrevida y curación en el cáncer de próstata diagnosticado precozmente. En las **tablas 1** y **2**, se describen los resultados de los principales estudios clínicos randomizados, así como la influencia de los diferentes grupos de edad en los resultados.

Las polémicas en el cáncer de próstata se extienden más allá del valor del PSA en el tamizaje. Hay controversia en el uso de una prostatectomía de inicio o de una espera vigilante (del inglés *watchful waiting*). Los datos obtenidos de diversos estudios indican que hay grupos de pacientes que presentan un beneficio mayor con este tipo de tratamiento; asimismo, hay grupos en los cuales la prostatectomía radical no brinda beneficios en la sobrevida. El estudio PIVOT mostró que en pacientes con niveles de PSA≤ 10 ng/mL, la prostatectomía radical no es mejor que la observación en términos de mortalidad por cáncer de próstata (HR=0,92; P=0,82); en cambio, en pacientes con PSA >10 ng/mL, sí existió una diferencia a favor de la prostatectomía radical (HR=0,36; P=0,003).[40] En otro estudio realizado en 695 varones menores de 75 años con un tumor localizado, se describió que la prostatectomía no brinda ningún beneficio en varones ≥ 65 años en mortalidad por cáncer de próstata (P=0.41), mientras que en los varones menores a 65 años, la diferencia fue estadísticamente significativa (P=0,008).[42] Toda esta heterogeneidad de pacientes, no hace sino añadir variables de confusión, que pueden influir en el valor real del PSA en el tamizaje.

A diferencia de nuestra realidad, donde podemos observar altas tasas de cáncer de próstata avanzado, en los Estados Unidos, a pesar del incremento de la incidencia del cáncer próstatico, la incidencia de la enfermedad en estadio IV, disminuyó, reportándose en una disminución del 60% desde 1974 a 1997, para un registro poblacional del país norteamericano[43], mientras recientes datos del SEER´s, muestran una tasa anual de disminución del 6,4% desde 1988 hasta el año 2003, y junto a la reducción de la incidencia, se ha observado un incremento en la sobrevida de estos estadios, con una sobrevida a 5 años del 34,6% durante 1988-1992 y del 48,5%, durante

1998-2001. Interesantemente, la frecuencia de los tipos histológicos más agresivos se ha incrementado en forma significativa.[44]

Otro de los problemas con el tamizaje con PSA es la tasa de falsos positivos. Una publicación del brazo finlandés del ERSPC, mostró que en 46 217 tamizajes realizados el 3,1% detectó tumores de próstata, mientras que el 7,3% fue falso positivo.[45]

Hoy en día, a pesar de la gran cantidad de publicaciones en la materia, hay preguntas que prevalecen: ¿El PSA ha fallado como biomarcador? ¿Estamos usando el PSA de manera correcta? ¿La validez del PSA como biomarcador cambia con cada grupo poblacional?

En conclusión, ante la avalancha de datos disponibles, que están a favor y en contra del PSA y ante la falta de nuevas herramientas que puedan ser de utilidad en el tamizaje del cáncer de próstata, la guía y experiencia de los urólogos es indiscutiblemente la herramienta más importante para lograr detectar el cáncer de próstata en forma precoz.

REFERENCIAS

1. Riegman PH, Vlietstra RJ, Vander Korput JA, Romijn JC, Trapman J. Characterization of the prostate-specific antigen gene: a novel human kallikrei**n**-like gene. Biochem Biophys Res Commun 1989;159:95-102.
2. Papsidero LD, Kuriyama M, Wang MC, Horoszewicz J, Leong SS, Valenzuela L, et al. Prostate antigen: a marker for human prostate epithelial cells. J Natl Cancer Inst 1981;66:37-42.
3. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery-what we have learned and where we are going. J Urol 1999;162:293-306.
4. Clements J, Mukhtar A. Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. J Clin Endocr Metab 1994,78:1536-9.
5. Yu H, Diamandis EP, Sutherland DJ. Immunoreactive Immunoreactive prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. Clin Biochem 1994;27:75-9.
6. Yu H, Diamandis E P. Measurement of prostate specific antigen level in the serum of females and prostatectomized males with an ultrasensitive immunoassay technique. J Urol 1995;153:1004-8,
7. Cramer SD, Chang BL, Rao A, Hawkins GA, Zheng SL, Wade WN, Cooke RT, Thomas LN, Bleecker ER, Catalona WJ, Sterling DA, Meyers DA, Ohar J, Xu J. Association between genetic polymorphisms in the prostate-specific antigen gene promoter and serum prostate-specific antigen levels. J Natl Cancer Inst 2003;95:1044-53.
8. Berger MF, Lawrence MS, Demichelis F, Drier Y, Cibulskis K, Sivachenko AY, et al. The genomic complexity of primary human prostate cancer. Nature 2011;470:214-20.
9. Sato N, Gleave ME, Bruchovsky N, Rennie PS, Goldenberg SL, Lange PH, et al. Intermittent androgen suppression delays progression to androgen-independent regulation of prostate-specific antigen gene in the LNCaP prostate tumour model. J Steroid Biochem Mol Biol 1996;58:139-46.
10. Sadar MD. Androgen-independent induction of prostate-specific antigen gene expression via cross-talk between the androgen receptor and protein kinase A signal transduction pathways. J Biol Chem 1999;274:7777-83.
11. Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. Nat Rev Cancer 2008;8:268-78.
12. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C , Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: http://globocan.iarc.fr, revisado el 04/may/2012
13. Agreda F, Alarcón E. Epidemiología Descriptiva de las Neoplasias Malignas en el INEN (Período 1997 - 2001). Boletin del INEN 2004;26:11-32.
14. Pow-Sang M, Destefano V, Astigueta JC, Castillo O, Gaona JL, Santaella F, Sotelo R. Cáncer de próstata en Latinoamérica. Actas Urol Esp 2009;33:1057-61.
15. Welch HG, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-2005. J Natl Cancer Inst 2009;101:1325-9.
16. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 1994-1997.
17. Johansson J, Holmberg L, Johansson S, Bergström R, Adami H. Fifteen-Year Survival in Prostate Cancer: A Prospective, Population-Based Study in Sweden. JAMA 1997;277:467-471.
18. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford Jr, CL, Beard JH, Pond H, Terry WJ, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. J Urol 1990;143:1146-52.
19. Hammerer P, Huland H. Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. J Urol 1994;151:99-102
20. Ellis WJ, Chetner M P, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. J Urol 1994; 52:1520-25.
21. Carter HB, Epstein JI, Chan DW, Fozard JL, Pearson JD. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. JAMA 1997;277:1456-60.
22. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. N Engl J Med 1996;335:304-10.
23. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Naughton CK, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Percentage of free PSA in black versus white men for detection and staging of prostate cancer: a prospective multicenter clinical trial. Urology 2000;55:372-6.
24. Schröder FH, Hugosson J, Carlsson S, Tammela T, Määttänen L, Auvinen A, et al. Screening for Prostate Cancer Decreases the Risk of Developing Metastatic Disease: Findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Eur Urol. 2012 En prensa.
25. Chou R, Croswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, Gleitsmann K, et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2011;155:762-71.
26. Moyer VA, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2012 En prensa.
27. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Bélanger A, Brousseau G, et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. Prostate. 2004;59:311-8.
28. Sandblom G, Varenhorst E, Löfman O, Rosell J, Carlsson P. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. Eur Urol 2004;46:717-23.
29. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, et al. PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst 2012;104:125-32.
30. Crawford ED, Grubb R 3rd, Black A, Andriole GL Jr, Chen MH, Izmirlian G, Berg CD, et al. Comorbidity and mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. J Clin Oncol 2011;29:355-61.
31. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 2009 ;360:1310-9.
32. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med 2012;366:981-90.
33. Luján M, Páez A,BerenguerA, Rodríguez JA. Mortalidad por cáncer de próstata en la rama española del European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Resultados tras 15 años de seguimiento. Actas Urol Esp 2012;36:403-9.
34. van Leeuwen PJ, Connolly D, Gavin A, Roobol MJ, Black A, Bangma CH, et al. Prostate cancer mortality in screen and

clinically detected prostate cancer: estimating the screening benefit. Eur J Cancer. 2010;46:377-83. .
35.Paci E, Warwick J, Falini P, Duffy SW. Overdiagnosis in screening: is the increase in breast cancer incidence rates a cause for concern? J Med Screen 2004;11:23–7.
36.Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, Feuer EJ. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. J Natl Cancer Inst 2002;94:981-90.
37.Pashayan N, Powles J, Brown C, Duffy SW. Excess cases of prostate cancer and estimated overdiagnosis associated with PSA testing in East Anglia. Br J Cancer 2006;95:401-5.
38.Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Donovan JL, Doble A, Goodwin L, Davis M, Catto JW, Avery K, Neal DE, Hamdy FC. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. BMJ 2012;344:d7894.
39.Bowen DJ, Hannon PA, Harris JR, Martin DP. Prostate cancer screening and informed decision-making: provider and patient perspectives. Prostate Cancer Prostatic Dis 2011;14:155-61.
40.Wilt TJ. Prostate cancer intervention versus observation trial (PIVOT): main results from a randomized trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting in men with clinically localized prostate cancer. American Urological Association Annual Meeting 2011. Abstract 407.
41.Hoffman RM, Hunt WC, Gilliland FD, Stephenson RA, Potosky AL. Patient satisfaction with treatment decisions for clinically localized prostate carcinoma. Results from the Prostate Cancer Outcomes Study. Cancer. 2003;97:1653-62.
42.Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE; SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2011;364:1708-17.
43.Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK. Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. J Urol. 1997;158:1427-30.
44.Cetin K, Beebe-Dimmer JL, Fryzek JP, Markus R, Carducci MA. Recent time trends in the epidemiology of stage IV prostate cancer in the United States: analysis of data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Urology. 2010;75:1396-404
45.Kilpeläinen TP, Tammela TL, Määttänen L, Kujala P, Stenman UH, Ala-Opas M, Murtola TJ, Auvinen A. False-positive screening results in the Finnish prostate cancer screening trial. Br J Cancer. 2010;102:469-74.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con este artículo de revisión.

Volumen 2 ■ Número 1 ■ Julio 2012

Carcinos Καρκίνος

Revisión

Rol de la ^{18}F-FDG PET/CT en el cáncer pulmonar de células no pequeñas

Role of ^{18}F-FDG PET / CT in non-small cell lung cancer

Javier Palomino[1], Juan Mullo[1].

RESUMEN

El PET/CT (Tomografía por emisión de positrones/ Tomografía computarizada) es un método de imagen dual que brinda información metabólica y morfológica de lesiones en alguna parte del cuerpo. La sustancia radiactiva que se usa en el PET es el ^{18}F-FDG (fluordeoxiglucosa o análogo de la glucosa). Esta modalidad de imagen permite la evaluación de casi la totalidad del cuerpo (Scan). La Tomografía axial computarizada (TAC) es el principal método de imagen para evaluar lesiones pulmonares, sobretodo en pacientes con factores de riesgo. Algunas lesiones pulmonares como el nódulo pulmonar solitario (NPS) pueden tener patrones morfológicos inespecíficos para sospechar cáncer; no obstante el PET/CT caracteriza con mayor precisión lesiones mayores de 8 mm. El PET/CT tiene claras ventajas para el estadiaje del Cáncer de Pulmón. Adicionalmente a los hallazgos del CT, el PET brinda información metabólica que ayuda a determinar la extensión de la lesión a las estructuras adyacentes, así como a evaluar el compromiso de los ganglios mediastinales y detectar la presencia de lesiones a distancia. Cuando el paciente, ha recibido el tratamiento adecuado dependiendo del estadiaje, el PET/CT permite evaluar la respuesta al tratamiento (quirúrgico, radioterapia y/o tratamiento sistémico), y posteriormente cuando se sospecha clínica y radiológicamente progresión de enfermedad, el PET/CT puede evaluar metabólicamente esta presunción, evitando de esta manera procedimientos invasivos, permitiendo así ahorros en procedimientos innecesarios, lo que hace al PET/CT un procedimiento costo-efectivo. En la planificación de radioterapia, el PET/CT permite determinar mejor las áreas de tejido tumoral a ser irradiado.

Palabras clave: Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas; Tomografía por Emisión de Positrones; Caracterización de Nódulo Pulmonar Solitario; Estadiaje por PET/CT

ABSTRACT

PET / CT (Positron Emission Tomography / Computed Tomography) is an imaging method that provides dual information about metabolic and morphological lesions in some part of the body. The radioactive substance used in PET is the ^{18}F-FDG (flourdeoxiglucose or analogue of glucose). This modality of imaging allows assessment of almost the entire body (Scan).Computed tomography (CT) is the first imaging method to assess lung injury, especially in patients with risk factors. Some lung lesions such as solitary pulmonary nodule (NPS) can have the morphological patterns to confirm or discard cancer; therefore PET/CT characterize more accurately nodules greater than 8mm. The PET/CT has clear advantages over CT for staging. In addition to the findings of CT, PET provides metabolic information and the relationship of the injury to the other adjacent structures and to evaluate mediastinal lymph node and to detect the presence of distant lesions. When the patient received appropriate treatment depending on the staging (surgical, radiation and/or systemic therapy), and later when disease progression was suspected clinically and radiologically, PET/CT can evaluate metabolically this assumption, thus avoiding invasive procedures, they also dismiss or not the suspicion, allowing savings in unnecessary procedures, therefore PET/CT is cost-effective. Also in the planning of radiotherapy, to determine the metabolic tissue to be irradiated, which sometimes CT with contrast enhanced can´t determine the tissue to be irradiated.

Key words: Non-small cell lung cancer; Positron Emission Tomography; Characterization of Solitary Pulmonary Nodules; Staging for PET/CT.

Afiliación:
1, PETSCAN Perú.

Autor para correspondencia:
Javier Palomino
PETSCAN Perú
Av. Petit Thouars 4340-4344, Miraflores
Lima 18 – Perú
Teléfonos: 511— 652-3815 / 652-3816
E-mail: jpalomino@petctperu.com

Aceptado para publicación el 17 de Julio de 2012

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón a nivel mundial es el primero en frecuencia en hombres y el cuarto en mujeres, pero estos valores varían ampliamente en todas las regiones del mundo; pese a esto, la letalidad es alta en todas partes. En América latina es la cuarta neoplasia en ambos sexos. En el Perú, la incidencia de cáncer de pulmón es de 7,8 por cada cien mil varones y de 5,3 por cada cien mil mujeres[1]. Según los datos del Registro de Cáncer de Lima Metropolitana del 2005, esta neoplasia se ubicó en quinto lugar en ambos sexos, representando 10,24 casos por 100 mil habitantes.[2]

Histológicamente, esta neoplasia se clasifica en, cáncer de pulmón de células no pequeñas (aproximadamente en el 85% de los casos) y cáncer de pulmón de células pequeñas (entre 13 al 15%).[3] En esta revisión describiremos el primero de ellos.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) puede ser clasificado histológicamente como adenocarcinoma, carcinoma de células escamosa, carcinoma de células grandes y carcinoma bronquioloalveolar.

El principal factor de riesgo es el tabaquismo, seguido por la exposición al gas radón (radiactivo)[4], terapia de remplazo hormonal en mujeres postmenopausicas fumadoras[5], exposiciones al asbesto y otros procesos inflamatorios infecciosos crónicos u ocupacionales en el pulmón[6].

Numerosos estudios clínicos han sido utilizados para el diagnóstico en el cáncer pulmonar de células no pequeñas, la radiografía de tórax y tomografía axial computarizada (TAC) son los estudios de imagen inicial orientados al respecto, cuando los pacientes tienen sintomatología sospechosa, sobre todo en pacientes con factores de riesgo[7]. El reto es diagnosticar el cáncer tempranamente con el consiguiente intento quirúrgico curativo. Actualmente hay dos protocolos que están realizando ensayos clínicos utilizando la TAC para el diagnostico precoz, el *International Early Lung Cancer Action Program* (I-ELCAP) y el National Lung Screening Trial (NLST), con el intento de mejorar la sobrevida global, sin embargo los resultados aun no han sido totalmente concluyentes.[8,9]

PET/CT

El PET/CT es una modalidad de imagen hibrida que proviene de dos tecnologías de diferentes especialidades (PET: Medicina Nuclear y CT: Radiología). Este equipo permite fusionar las dos imágenes y brindan información metabólica y anatómica, y por lo tanto, evalúa mejor la lesión primaria y sobre todo determina la presencia o ausencia de lesiones a distancia, ya que que el estudio abarca casi la totalidad del cuerpo.[10] La sustancia radioactiva actualmente usada para la realización del PET es la fluordeoxiglucosa (FDG), que es un análogo de la glucosa.[11]

El PET scan es comúnmente utilizado en USA y está cubierto por los seguros médicos (Medicare y Medicaid), para el manejo oncológico o sospecha de cáncer de pulmón; es decir para el diagnóstico, estadiaje, reestadiaje, evaluación de respuesta al tratamiento y recurrencia.[12]

ROL DE LA ^{18}F-FDG PET/CT EN LA EVALUACIÓN DEL NÓDULO PULMONAR SOLITARIO (NPS)

El NPS, es definido como lesión sólida, < 3 cm en el parénquima pulmonar. La mayoría de los nódulos son benignos. Entre el 1,4 y 2,7% de todos los nódulos observados son malignos.[13] La TAC es el mejor método de imagen para caracterizar los nódulos, se está considerando a la TAC de baja radiación como un método de tamizaje y seguimiento en pacientes con factores de riesgo alto.[14] Cuando los nódulos son sólidos, mayores de 8 mm y más aun con características no concluyentes, éstos deben ser evaluados por PET/CT. Es decir el PET/CT tiene mayor exactitud que la TAC para caracterizar nódulos siempre que sean mayores de 8 mm, puesto que el PET/CT brinda información tanto metabólica como morfológica[15] **(figura 1).**

En un metaanálisis para evaluación de NPS por PET se encontró una sensibilidad entre 91 a 97% y una especificidad entre 78 a 83% para identificación de cáncer.[11] Los falsos positivos están relacionados con procesos inflamatorios, infecciosos, y los falsos negativos con nódulos con carcinoma de estirpe neuroendocrino como los carcinoides o como los carcinomas mucinosos bien diferenciados de lento crecimiento o de patrón morfológico irregular como es el caso del carcinoma bronquioloalveolar.

Cuando un nódulo mayor de 8 mm tiene baja avidez por la FDG, este puede ser seguido regularmente mediante TAC para asegurar su estabilidad o resolución. Si la avidez por la FGD es alta, este debe ser sometido a cirugía para confirmación histológica, con el valor agregado de que al mismo tiempo se realiza un estadiaje de la lesión para valorar, sobre todo, los ganglios mediastinales.[16]

ROL DE LA ^{18}F-FDG PET/CT EN EL ESTADIAJE DEL CÁNCER PULMONAR

La función principal de las imágenes radiológicas en pacientes con cáncer de pulmón es el estadiaje inicial. El estadiaje preciso es particularmente importante para el manejo de cáncer pulmonar de células no pequeñas debido a las implicancias en la cirugía y la radioterapia.[17]

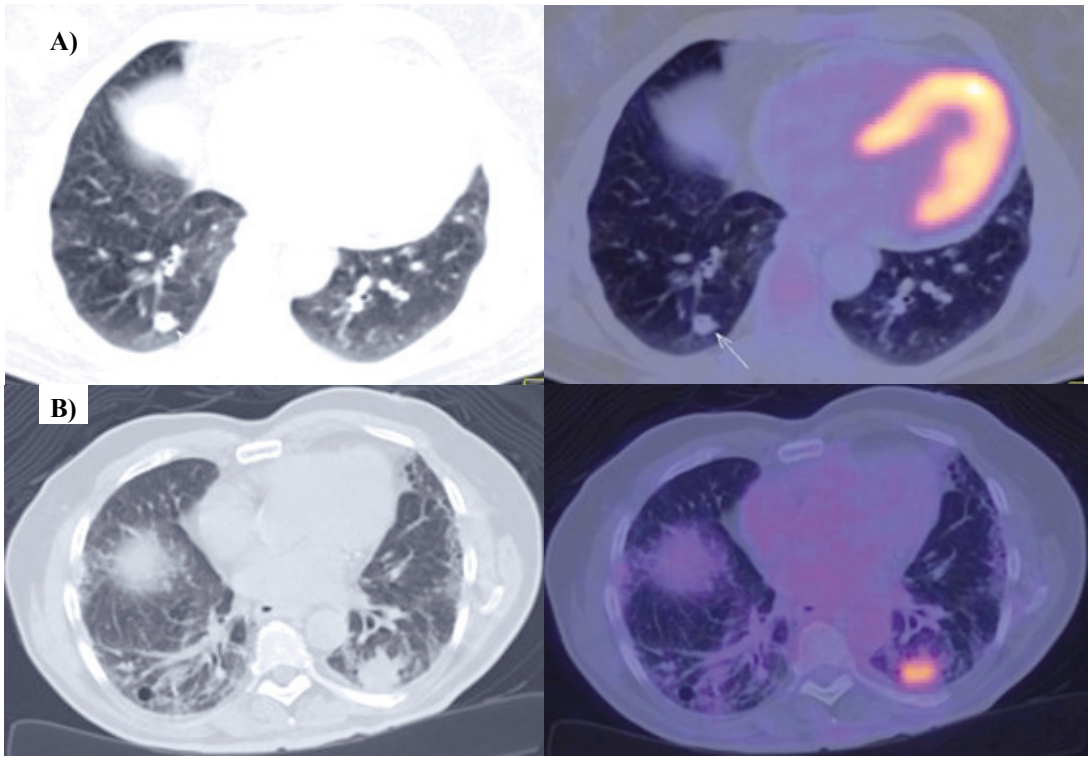


Figura 1. CT y PET/CT con nódulo sin actividad metabólica, que correspondió a un hamartoma (A). CT y PET/CT con nódulo hipermetabólico que correspondió a un carcinoma (B).

Estudios recientes de la asociación de la PET-CT ha mostrado una mejora significativa de la precisión en la estadificación del cáncer pulmonar sobre el PET y TC realizados en forma separada.[18,19]

El estadiaje del tamaño tumoral (T)

En el sistema estándar de estadiaje TNM, el diámetro del tumor se utiliza para distinguir T1 de los T2. Neoplasias de menos de 3 cm en su mayor dimensión se consideran T1, mientras que los mayores de 3 cm se clasifican como T2. Sin embargo, un pequeño tumor que involucra un bronquio así esté ubicado a mas de 2 cm de distancia de la carina traqueal se clasifican como T2. Cualquier tumor que muestra el compromiso de la pleura visceral / hilio o cualquier tumor asociado con neumonitis obstructiva está clasificado como T2. Un tumor se clasifica como T3 si invade directamente la pared torácica, diafragma, pleura mediastínica o pericardio parietal. Un tumor también se considera T3 si se encuentra a menos de 2 cm de la carina, pero que no comprometa la tráquea o cause neumonitis obstructiva de todo un pulmón. Los tumores que invaden el mediastino, el corazón o la columna vertebral se clasifican como T4.

Los tumores se clasifican también como T4 si hay un derrame pleural ipsilateral maligno o nódulos pulmonares metastásicos en el mismo lóbulo del tumor primario. En general, el compromiso de una estructura se caracteriza por el aumento de la captación de FDG en la PET o la combinación de engrosamiento de los tejidos blandos o por extensión directa del tumor visto en la TC.

La alta resolución espacial de la TC *multidetector* hace que sea una excelente modalidad para evaluar el tamaño y la extensión del tumor primario (T), sin embargo la combinación PET-CT puede mejorar aún más la exactitud de la evaluación del tumor primario.[18] Por ejemplo, **Lardinois *et al.***[18] encontró que la combinación de PET-TC demuestra con mayor precisión la invasión de la pared torácica, el diafragma, y del mediastino, en comparación con la PET sola o la tomografía computarizada sola.

De acuerdo con **Goerres *et al.*,**[20] las imágenes de PET-CT delimitan con mayor precisión el tumor primario debido a la correlación anatómica exacta de la magnitud de la captación de FDG. Esto a su vez ayudó a mejorar la detección de cualquier compromiso de la pared torácica o la pleura.

La combinación de la PET y la TC también puede ayudar a distinguir entre derrames pleurales por procesos benignos o malignos. La presencia de un derrame maligno define un tumor como T4. En las efusiones pleurales malignas ha sido demostrado más intensa captación de FDG que la captación

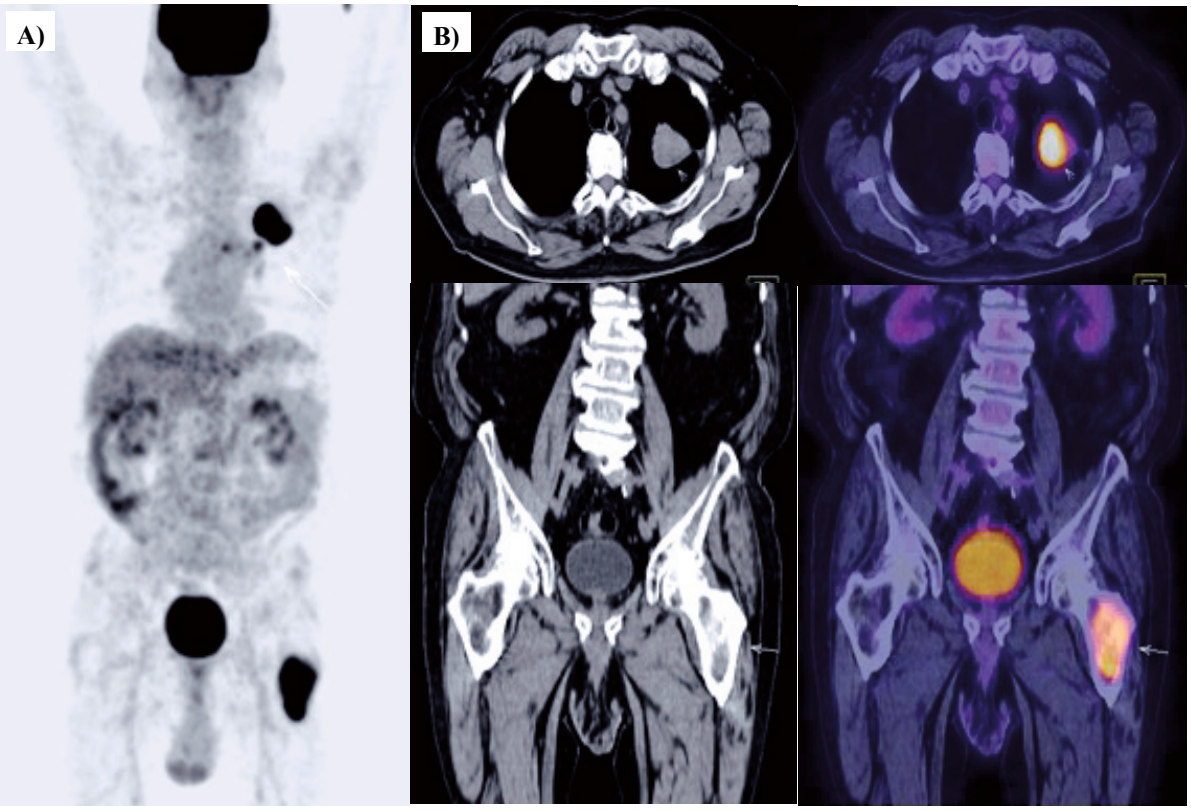


Figura 2. Paciente con Carcinoma de pulmón que acude para estadiaje. Se evidencia lesiones hipermetabólicas: en lesión primaria pulmonar, adenopatías en mediastino y fémur proximal izquierdo. (A), MIP: Proyección de Máxima Intensidad. (B), Imágenes CT y PET/CT.

habitual del fondo visto en efusiones pleurales benignas.[21]

La captación de FDG en cáncer pulmonar de células no pequeñas, se correlaciona bien con el grado tumoral, teniendo así baja captación los tumores de bajo grado como el carcinoma bronquioloalveolar y alta captación los canceres pulmonares de alto grado. Como la intensidad de captación de FDG en el tumor se incremente, disminuye la sobrevida. Estudios han demostrado que un tumor con un SUV máx. mayor o igual a 7 tiene un riesgo relativo de 6.3, comparado con aquellos que tienen un SUV máx. menor de 7. Este riesgo relativo fue encontrado ser independiente a otros factores pronósticos.[22]

Mención especial merece el carcinoma bronquioloalveolar (BAC) que representa el 2-10% de todos los cánceres de pulmón, pero ha aumentado en la incidencia durante los últimos años.[23] Este tumor es un adenocarcinoma bien diferenciado, que con frecuencia exhibe un crecimiento muy lento. La versión revisada del 1999, la clasificación de la OMS lo divide en tres pequeños subtipos BAC: (1) no mucinoso, (2) mucinoso, y (3) mixto o indeterminado. Los estudios previos a la reclasificación del BAC sugirió la escasa fiabilidad de la detección del BAC por la FDG PET.[24,25]

Kim *et al.*[25] propusieron la teoría que el tipo de crecimiento único lepídico del BAC hace que se obtengan bajos valores del SUV max, disminuyendo así la fiabilidad de la PET para la detección de BAC.

Sin embargo, un reciente estudio de **Yap *et al.***[23] demostró una sensibilidad del 87% para la detección de BAC mediante PET. En todos estos estudios, sin embargo, la PET con FDG tuvo la menor sensibilidad y especificidad en la detección del BAC puro (100% de componente BAC).[23,25] A pesar del SUV máx. en lesiones BAC puras no pueden ser tan altas como otros tipos de carcinoma broncogénico, la combinación de una lesión en vidrio esmerilado o mixta sólida/vidrio esmerilado evidenciado por la TC con niveles ligeramente más altos de captación por la FDG PET permiten una mejor detección del BAC por la PET-CT.

La estadificación del ganglio linfático (N)

El cáncer pulmonar de células no pequeñas por lo general hace metástasis en primer lugar por diseminación linfática. En la clasificación de estadificación TNM, la ausencia de enfermedad ganglionar se define como N0. N1 se define como metástasis locales a los ganglios linfáticos hiliar intrapulmonar, ipsilateral o peribronquiales. El N2 se define como la

presencia de afectación mediastínica ipsilateral y/o subcarinales, y el N3 se define como compromiso contralateral del mediastino/hiliar o participación de cualquier ganglio linfático escaleno o supraclavicular. Otra afectación ganglionar, como el axilar, cervical, o retroperitoneal constituye enfermedad metastásica distante (M1).

El método estándar utilizado con la TC para evaluar el compromiso metastásico de los ganglios linfáticos ha sido mediante la medición del diámetro del eje corto de un ganglio linfático, ya que las mediciones del eje largo son variables dependiendo del plano transversal en el cual se ve el ganglio linfático. Un ganglio linfático mediastinal o hiliar mayor de 1cm de eje corto se define como patológicamente aumentada. Se ha sabido, sin embargo, que el uso de criterios morfológicos es limitada en la detección de la enfermedad metastásica ganglionar.

En un estudio realizado por **McLoud *et al.***[26] el 33% de los ganglios linfáticos aumentados de tamaño en la TC en pacientes con cáncer de pulmón eran benignos. Además, los ganglios linfáticos no incrementados de tamaño pueden ser totalmente remplazados por metástasis, sin embargo, no se considera afectado por los criterios de la TC basados en el diámetro normal del eje corto.

Pieterman *et al.*[16] demostraron que los pequeños ganglios linfáticos metastásicos que se perdieron en la TC se detectaron mejor con la FDG PET. En su estudio, el PET tuvo una sensibilidad del 91% y una especificidad del 86% en comparación con la TC, que fue del 75% y 66% de sensibilidad y especificidad respectivamente, para la detección de metástasis ganglionares mediastínicas en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas en la evaluación preoperatoria; asimismo, **Antoch *et al.***[27] informaron una sensibilidad del 89% y una especificidad del 94% en la clasificación ganglionar regional con la PET-TC en comparación con el 89% de sensibilidad y especificidad del 89% con la PET sola. **Shim *et al.***[28] informaron una sensibilidad y especificidad de 85% y 84%, respectivamente, para la PET-CT en comparación con la sensibilidad y especificidad de 70% y 69%, respectivamente, para la TC sola.

La PET-CT proporciona así un estadiaje de ganglios linfáticos más preciso para el cáncer pulmonar y es la modalidad de imagen preferida para este propósito.

La sensibilidad y especificidad de los hallazgos de la PET con FDG no son independientes del tamaño de los ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos del mediastino aumentados de tamaño tienen una menor tasa de falsos positivos de la PET con FDG, mientras que la sensibilidad de la PET con FDG para el cáncer disminuye con el tamaño de los ganglios linfáticos.

Mientras la PET con FDG y en consecuencia, PET-CT han mejorado significativamente la estadificación locorregional de los ganglios linfáticos del cáncer pulmonar, es de vital importancia entender que los resultados falso-positivos FDG PET se producen en los ganglios linfáticos del mediastino y el hilio a una tasa relativamente alta, reportada entre un 15-20%. Por esta razón, los ganglios linfáticos del mediastino patológicos en la PET-CT que se hacen a un paciente candidato a cirugía debe, cuando sea posible, comprobarse por histología

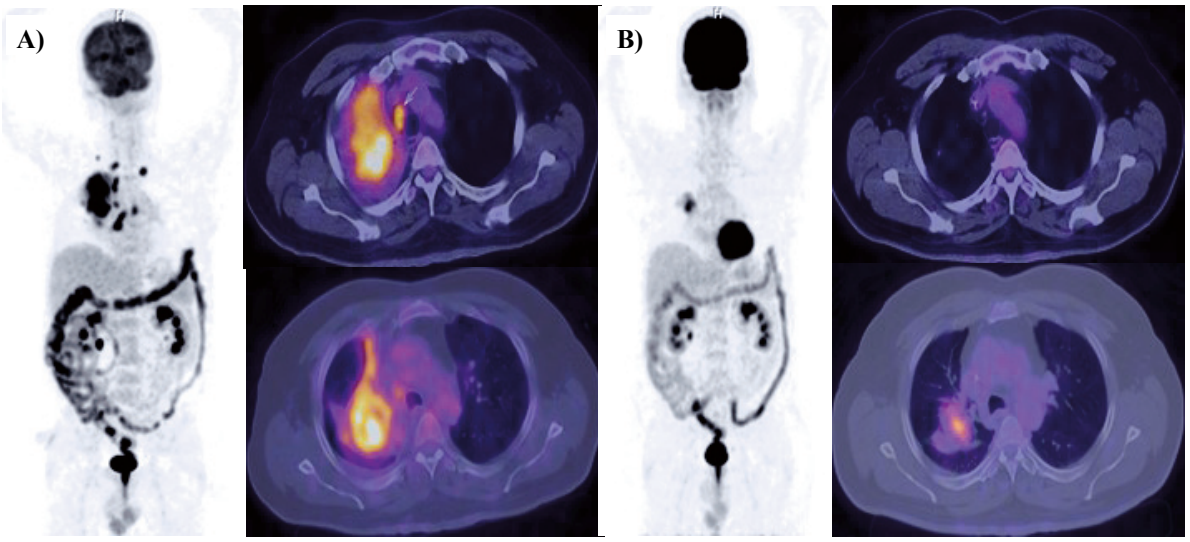


Figura 3. Paciente con Carcinoma de pulmón estadio IV. Acudió para estadiaje (A), recibió quimioterapia y radioterapia y acude luego de finalizar tratamiento (B).

la malignidad mediante una biopsia transbronquial o una mediastinoscopía.

La detección de metástasis (M)

El cáncer pulmonar de células no pequeñas puede provocar metástasis en una variedad de sitios en todo el cuerpo. **Stenbygaard *et al.***[29] encontraron que los sitios comunes de metástasis documentadas en la autopsia por orden decreciente de incidencia fueron ganglios linfáticos del mediastino, pleura, hígado, huesos, cerebro, glándulas suprarrenales y el pericardio.

Estudios han encontrado que la PET con FDG de cuerpo completo tiene una incidencia del 11-12% de la detección de metástasis que no fueron detectados por los métodos convencionales de estadificación[16,30] **(figura 2)**.

Un estudio realizado por **Bury *et al.***[31] demostró la utilidad de la PET con FDG de cuerpo completo, en la detección de metástasis óseas en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas.

La excepción para el uso de la PET con FDG es la evaluación de las metástasis cerebrales. **Rohren *et al.***[32] sólo demostró una sensibilidad del 61% de la PET con FDG en la detección de las metástasis cerebrales de tumores malignos que no fueron del sistema nervioso central. **Rohren *et al.*** propusieron la teoría que la insensibilidad de la FDG PET en la detección de metástasis cerebrales puede ser secundaria al pequeño tamaño de las metástasis, así como la inherente captación de FDG por la materia gris. Por estas razones, la RM sigue siendo el estándar para la evaluación de las metástasis cerebrales.

ROL DE LA ^{18}F-FDG PET/CT EN LA SOSPECHA DE RECURRENCIA DEL CÁNCER PULMONAR.

A pesar de un tratamiento radical, la tasa global de supervivencia a 5 años de los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas sigue siendo baja. La progresión de la enfermedad puede presentarse como la recurrencia o metástasis intratorácica. La diferenciación de cáncer pulmonar recurrente y cambios post-tratamiento siguen siendo un problema para las imágenes radiológicas. Por lo tanto, algunos pacientes pueden someterse a una biopsia para determinar la viabilidad del tumor, aunque los procedimientos invasivos, como punción transtorácica y la biopsia pulmonar a cielo abierto conllevan a muchos riesgos. Además, debido a errores de muestreo, estos procedimientos no siempre ofrecen una respuesta definitiva.

Actualmente se sabe que la FDG-PET y PET-CT tiene una alta precisión para distinguir la enfermedad recurrente de los efectos del post-tratamiento.[33,34] Por lo tanto la PET-CT es útil para seleccionar de manera precisa los sitios de biopsia para confirmar la recurrencia de la enfermedad.

PET/CT EN LA MONITORIZACIÓN DE LA TERAPIA

La PET con FDG puede ser una valiosa adición a la TC y la RM en el seguimiento de la terapia en pacientes con cáncer pulmonar. Debido a que la PET evalúa el metabolismo de las células tumorales, esta técnica ha demostrado evaluar la efectividad de

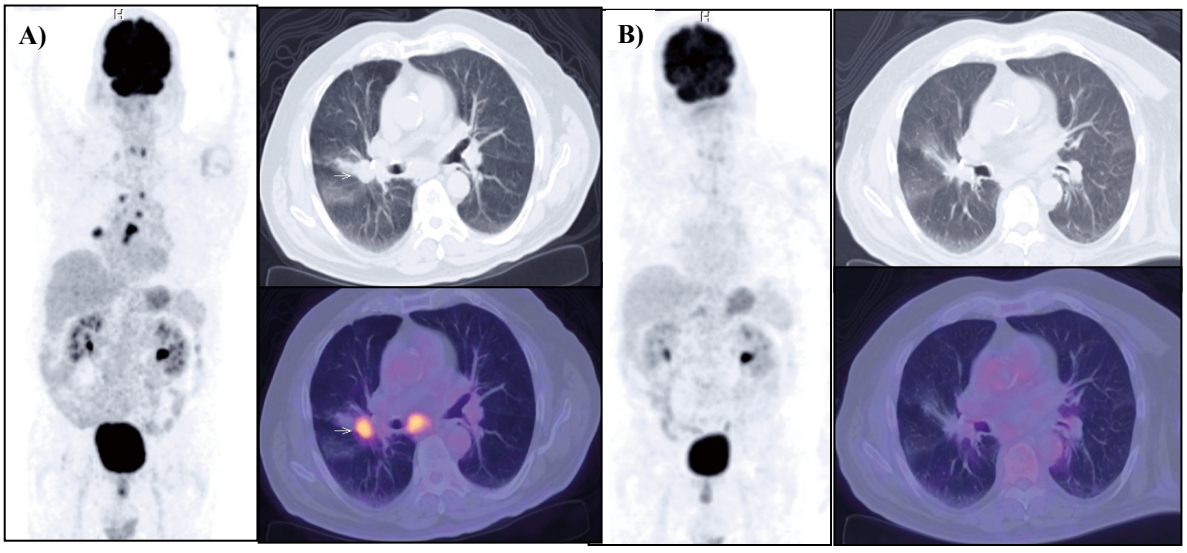


Figura 4. Paciente con Carcinoma de pulmón estadio IV. Acudió para estadiaje (A), recibió quimio terapia y radioterapia y acude luego de finalizar tratamiento (B).

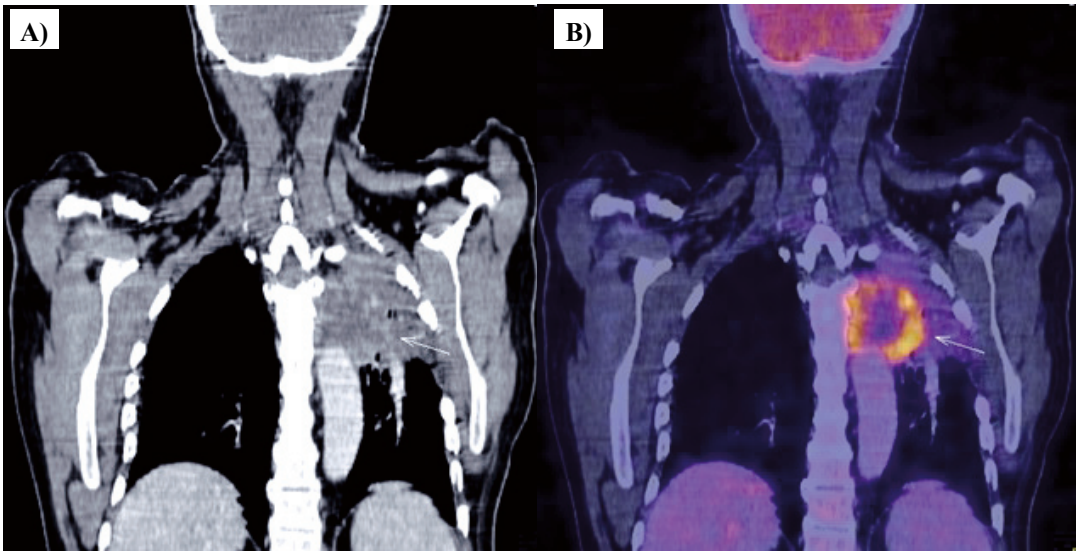


Figura 5. A:Imagen coronal CT. B: Imagen coronal PET/CT, mostrando actividad metabólica en una lesión pulmonar, véase que la real actividad metabólica esta en el borde tumoral, por lo que es adecuado para planificar radioterapia o para una toma de biopsia.

varios tratamientos antes que las modalidades de imágenes anatómicas en ciertos tipos de cáncer, particularmente linfoma. Los estudios iniciales con FDG-PET se han descrito la utilidad para monitorizar la respuesta a la quimioterapia o la radioterapia y la determinación del pronóstico después del tratamiento del cáncer pulmonar.[35]

En el estudio de **Mac Manus *et al***.[36] reportaron de una supervivencia significativamente mayor de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas que tuvieron una resolución completa de los hallazgos anormales en la PET con FDG en respuesta a la quimiorradioterapia.

Así mismo, **Pottgen *et al.***[37] encontraron que la PET-TC predice la respuesta histopatológica y la supervivencia de los pacientes después de la terapia neoadyuvante basada en el grado de disminución de la captación del trazador FDG en el tumor primario y de los ganglios linfáticos metastásicos del mediastino después de tres ciclos de quimioterapia.

Actualmente, el papel de la PET-CT en la monitorización de la respuesta a la quimioterapia o radioterapia no ha sido plenamente establecido. Por lo general, una completa normalización de la FDG captación del trazador en una masa en el pulmón o en una metástasis es más predictivo de una respuesta favorable y de la mejora de la supervivencia, incluso cuando hay poco o ningún cambio en el tamaño del tumor o metástasis[35] **(figura 3 y 4)**.

PET/CT EN LA PLANIFICACIÓN DE LA RADIOTERAPIA

Dado que la radioterapia desempeña un papel importante en el tratamiento del cáncer pulmonar de células no pequeñas, la aplicación de la PET-TC en la planificación de la radioterapia para el cáncer de pulmón está en la actualidad entre las aplicaciones más desarrolladas **(figura 5)**.

Bradley *et al.*[38] evaluaron en 26 pacientes con NSCLC que evalúen el impacto de la PET en los volúmenes de blanco y los perfiles de toxicidad. Los autores informan que los datos de la PET resultaron en la alteración del estadiaje TNM en el 31% de los pacientes, con cambio en el plan de radiación pasando de curativo a paliativo en dos pacientes, como resultado de la detección de enfermedad metastásica inesperado. La PET alteró el volumen de radiación en un 58%, y donde los volúmenes blancos se redujeron, esto se tradujo en disminución de la toxicidad de los tejidos no tumorales.

La PET/CT mejora significativamente la precisión del objetivo[39] en pacientes con atelectasias significativas y cuando el CT con contraste está contraindicado. Un ensayo aleatorio realizado por **Ung *et al***.[40] comparó la PET/TC vs TC solamente en la planeamiento de la radioterapia, los investigadores concluyeron que el uso de PET/TC resultó en un menor número de pacientes que reciben radioterapia radical y mejoró la supervivencia global cuando el planeamiento de la radioterapia fue hecho con el PET/CT.

ESTUDIOS DE COSTO-EFECTIVIDAD

Debido a la mejora de la atención y a la menor exposición a tratamientos ineficaces, la medicina personalizada utilizando la PET/CT puede ser rentable. Sin embargo, la evidencia más fuerte de la relación costo-efectividad de la PET se encuentra en el

estadiaje del cáncer pulmonar de células no pequeñas. Las decisiones de manejo relacionadas con la evaluación de la respuesta al tratamiento o la planificación de radioterapia requieren más investigación para demostrar el impacto de la PET en el manejo del paciente y su relación costo-eficacia. Debido al mayor potencial de rendimiento para el paciente y a la mayor precisión en la ubicación de las lesiones, la relación costo-eficacia de la PET/TC es superior a la del PET.[41]

En el trabajo realizado por **Gambhir *et al.***[42] demostraron que una estrategia combinada basada en la TC y la PET es costo-efectiva en estadiaje de los pacientes con NSCLC. El estudio evaluó los costos esperados y la esperanza de vida proyectada. La combinación de la TC y la PET mostraron un ahorro de más de 1000 dólares por paciente, sin pérdida de la esperanza de vida en comparación con la estrategia alternativa mediante TC. La principal ventaja de ^{18}F-FDG PET es el ahorro de costos que se derivan de un paciente con enfermedad irresecable someterse a una cirugía innecesaria. Entonces el ahorro de costos es el resultado del estadiaje preciso del cáncer pulmonar antes de decidirse por la cirugía.

Dietlein *et al.*[43] demostraron que la evaluación con ^{18}F-FDG PET de cuerpo entero para el estadiaje pre quirúrgico de los pacientes con NSCLC y de los ganglios linfáticos de tamaño normales es claramente costo-efectiva.

CONCLUSIONES

La ^{18}F-FDG PET/CT permite la mejor caracterización de los nódulos pulmonares solitarios mayores de 8 mm y a la vez poder brindar un estadiaje preciso en un solo estudio, proporciona de manera más exacta la toma de biopsias. Además de ser claramente superior y más precisa para la evaluación del estadiaje inicial que los métodos de imágenes convencionales. Así como también tiene una alta precisión para diferenciar cambios post-tratamiento de enfermedad tumoral activa. Siendo útil en la planeación de la radioterapia, minimizando el daño a los tejidos no tumorales. Principalmente es costo-efectiva, debido a que evita procedimientos quirúrgicos innecesarios e igualmente a través de la cuantificación metabólica es un factor pronóstico independiente.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
2. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, 2004-2005. Informe Ejecutivo. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Departamento de Epidemiología y Estadística, enero 2011.
3. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years'observations on male British doctors. Br Med J 1976;2:1525-36.
4. Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG, Cuckle HS. Does breathing other people's tobacco smoke cause lung cancer? Br Med J 1986;293:1217-22.
5. Schrump DS, Giaccone G, Kelsey CR, Marks LB. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, Eighth Edition. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008:896-946.
6. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, Anderson GL, Stefanick ML, Manson JE, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. Lancet. 2009;374:1243-51.
7. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. Lancet. 1999;354:99-105.
8. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, McGuinness G, McCauley DI, Smith JP, et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. Cancer. 2001;92:153-159.
9. Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Moriyama N, Naruke T, Ohmatsu H, et al. Computed tomography screening for lung carcinoma in Japan. Cancer.2000;89:2485-88.
10. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A, et al. Clinical performance of PET/CT in the evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. J Nucl Med 2003;44:1200-09.
11. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. JAMA 2001; 285: 914-24.
12. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. J Nucle Med 2001;42:4S-8S.
13. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: A statement from the Fleischner Society. Radiology 2005;237:395-400.
14. Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, Smith CA, Gulenchyn K, Lacchetti C, et al. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review. J Natl Cancer Inst 2007;99:1753-6
15. Alberts WM. Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) Executive Summary: ACCP Evidence-Based Diagnosis and Management of Lung Cancer. Chest 2007;132;1-19
16. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koëter GH, et al. Preoperative staging of non small cell lung cancer with positron emission tomography. N Eng J Med 2000;343:254-61.
17. Vesselle H, Pugsley JM, Vallières E, Wood DE. The impact of fluorodeoxyglucose F 18 positron-emission tomography on the surgical staging of non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;124:511–19.
18. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. NEJM 2003;348:2500–07.
19. Aquino SL, Asmuth JC, Alpert NM, Halpern EF, Fischman AJ.. Improved radiologic staging of lung cancer with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography and computed tomography registration. J Comput Assist Tomogr 2003;27:479–84.
20. Goerres GW, von Schulthess GK, Steinert HC. Why most PET of lung and head-and-neck cancer will be PET-CT. J Nucl Med 2004;45(Suppl 1):66S–71S.
21. Gupta NC, Rogers JS, Graeber GM, Gregory JL, Waheed U, Mullet D, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. Chest 2002;122:1918–24.
22. Dhital K, Saunders CA, Seed PT, O'Doherty MJ, Dussek J. [18F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2000;18:425-8
23. Yap CS, Schiepers C, Fishbein MC, Phelps ME, Czernin J.. FDG PET imaging in lung cancer: how sensitive is it for bronchioloalveolar carcinoma? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002;29:1166–73.
24. Higashi K, Ueda Y, Seki H, Yuasa K, Oguchi M, Noguchi T, et al. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. J Nucl Med 1998;39:1016–20.

25.Kim BT, Kim Y, Lee KS, Yoon SB, Cheon EM, Kwon OJ, et al. Localized form of bronchioloalveolar carcinoma: FDG PET findings. Am J Roentgenol 1998;170:935–39.
26.McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, Kosiuk JP, Templeton PA, Shepard JA, et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. Radiology 1992;182:319–23.
27.Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET-CT in preoperative staging. Radiology 2003;229:526–33.
28.Shim SS, Lee KS, Kim BT, Chung MJ, Lee EJ, Han J, et al. Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET-CT and CT alone for preoperative staging. Radiology 2005;236:1011–19.
29.Stenbygaard LE, et al. Metastatic pattern in non-resectable nonsmall cell lung cancer. Acta Oncol 1999;38:993–998.
30.Reske SN, Kotzerke J. FDG PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. Eur J Nucl Med 2001;28:1707–23.
31.Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. Eur J Nucl Med 1998;25:1244–7.
32.Rohren EM, Provenzale JM, Barboriak DP, Coleman RE.. Screening for cerebral metastases with FDG PET in patients undergoing whole-body staging of non-central nervous system malignancy. Radiology 2003;226:181–7.
33.Inoue T, Kim EE, Komaki R, Wong FC, Bassa P, Wong WH, et al. Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET. J Nucl Med 1995;36:788–93.
34.Keidar Z, Haim N, Guralnik L, Wollner M, Bar-Shalom R, Ben-Nun A, et al. PET-CT using F-18 FDG in suspected lung cancer recurrence: diagnostic value and impact on patient management. J Nucl Med 2004;45:1640–6.
35.Patz EF Jr, Connolly J, Herndon J. Prognostic value of thoracic FDG PET imaging after treatment for non-small cell lung cancer. Am J Roentgenol 2000;174:769–774.
36.Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, Wirth A, Rischin D, Ball DL.. Metabolic (FDG PET) response after radical radiotherapy/chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer correlates with patterns of failure. Lung Cancer 2005;49:95–108.
37.Pöttgen C, Levegrün S, Theegarten D, Marnitz S, Grehl S, Pink R, et al. Value of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small-cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy. Clin Cancer Res, 2006;12:97–106.
38.Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, Miller TR, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:78–86.
39.MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, Carrio I, Messa C, Belohlavek O, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. Radiother Oncol. 2009;91:85-94.
40.Ung YC, Gu CS, Cline K, Sun A, Macrae R, Wright J, et al. An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized trial (PET START) of FDG PET/CT In patients with stage 3 non-small cell lung cancer (NSCLC): impact of PET on radiation treatment volumes [abstract]. J Thorac Oncol. 2011;6:S428
41.Langer A. A systematic review of PET and PET/CT in oncology: A way to personalize cancer treatment in a cost-effective manner? BMC Health Serv Res. 2010;10:283.
42.Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME, Madar I, Maddahi J. Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of non-small-cell lung carcinoma. J Nucl Med 1996;37:1428–36.
43.Dietlein M, Weber K, Gandjour A, Moka D, Theissen P, Lauterbach KW, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of potentially operable nonsmall cell lung cancer: priority for a PET-based strategy after nodal-negative CT results. Eur J Nucl Med. 2000;27:1598–609.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con este artículo de revisión.

Volumen 2 ■ Número 1 ■ Julio 2012

Carcinos Καρκίνος

Correspondencia

Valoración del dolor en pacientes oncológicos en agonía

Pain assessment in agonic oncological patients

Maricarmen Alfaro[1], Beatriz Estrella[1], Raquel Baldeos[1].

Afiliaciones:
1, TOTALCARE, Programa Paliativos domiciliarios, Oncosalud.

Autor para correspondencia:
Maricarmen Alfaro
TOTALCARE, Programa Paliativos Domiciliarios, Oncosalud.
Av. Guardia Civil 571, San Borja
Lima 41— Perú
Teléfono: 511 5137900 Anexo 3270
Email: malfaro@oncosalud.com.pe

Aceptado para publicación el 17 de Julio de 2012

La doctora Bárbara Carlés describió: "El dolor es una experiencia única, multidimensional y subjetiva. Estas características hacen difícil su evaluación, sin embargo, la valoración del dolor es indispensable para el éxito del tratamiento" en el quinto capítulo de las guías para el manejo paliativo de la Organización Panamericana de la Salud.[1]

La valoración del dolor es el pilar de su manejo exitoso. La valoración nos exige considerar las múltiples dimensiones de la expresión del dolor, una adecuada evaluación, genera una respuesta al tratamiento favorable, el seguimiento, monitorización y modificaciones de la terapéutica. Todo este proceso requiere una historia completa y un examen físico exhaustivo y es importante indagar sobre el historial del dolor, localización, intensidad, cronología así como qué condiciones lo alivian y cuales lo exacerban.[2]

En nuestro programa de cuidados paliativos domiciliarios, alrededor del 70% de pacientes ingresados y asistidos en casa se encuentran en fase avanzada de la enfermedad (datos no publicados). El proceso de "terminalidad", agonía y muerte son asistidos permanentemente por profesionales de enfermería y enfermeras técnicas quienes se encargan de brindar cuidado integral. Es en éste proceso que identificamos al dolor como uno de los síntomas que se presentan en la mayoría de ellos y su presencia es sinónimo de sufrimiento no sólo para el paciente sino también para su familia. La identificación temprana a través de la valoración de la presencia del dolor, su evaluación y tratamiento constituye el alivio del sufrimiento.

Tabla 1. Características generales de los pacientes.

Característica	N	%
Sexo		
Masculino	69	46,0
Femenino	81	54,0
Escala de valoración del dolor		
PABS	118	78,7
Wong-Baker	29	19,3
Ambas	3	2,0
Nivel de dolor		
Leve a moderado	9	6,0
Moderado-Grave	133	88,7
Intenso	8	5,3
Analgésicos		
Morfina	91	60,7
Fentanilo	8	5,3
Tramal	40	26,7
Combinaciones / Otros	11	7,3
Vías de administración de analgésicos		
Endovenoso	127	84,7
Transdérmico	7	4,7
Endovenoso/transdérmicoi	2	1,3
Nasogástrico	1	0,7
Oral	9	6
Subcutáneo	4	2,7
Sedación paliativa		
Si	127	84,7
No	23	15,3

Tabla 2.. Compromiso de tumor primario o metástasis y nivel de dolor.

Sitio Primario	Nivel de Dolor		
	Leve a Moderado	Moderado-Grave	Intenso
Pulmón	0	17 (94,4%)	1 (5,6%)
Mama	0	14 (100%)	0
Páncreas	1 (6,3%)	15 (93,7)	0
Linfomas	1 (12,5%)	7 (87,5%)	0
Colorectal	1 (5,9%)	16 (94,1%)	0
Próstata	1 (11,1%)	7 (77,8%)	1 (11,1%)
Cervix	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)
Primario Desconocido	0	3 (100%)	0
Ovario	0	8 (100%)	0
Endometrio	0	3 (75%)	1 (25%)
Glioblastoma	0	6 (85,7%)	1 (14,3%)
Piel	1 (25%)	3 (75%)	0
Otros Tumores sólidos	3 (23,1%)	10 (76,9%)	0
Gástrico	0	10 (83,3%)	2 (16,7%)
Hígado	0	2 (66,7%)	1 (33,3%)
Renal	0	7 (100%)	0
Leucemia	0	2 (100%)	0

En este reporte, cuyo objetivo fue el de evaluar los niveles de dolor en la agonía, revisamos 150 casos de pacientes incluidos en el programa TOTAL CARE desde mayo del 2010 hasta enero del 2011. Se colectó información sobre edad, sexo, tipo de neoplasia, y tratamiento paliativo. Se realizó una evaluación basal de nivel del dolor mediante la escala PABS o Wong-Baker. Los puntajes obtenidos fueron categorizados de acuerdo al nivel del dolor en: dolor leve a moderado (1-3), dolor moderado – grave (4 – 6) y dolor fuerte (>6). Se comparó el nivel de dolor según la localización primaria del tumor y adicionalmente, se comparó el nivel del dolor según el compromiso metastásico o del tumor primario de neoplasias en el sistema nervioso central, hueso, hígado y pulmones.

Al realizar el análisis estadístico determinamos que el 46% (69 pacientes) fueron varones y el 54% (81 pacientes) fueron mujeres. El 78,7% (118) fueron evaluados con la escala PABS, el 19,3% (29) con la fue evaluado con la escala Wong Baker y el 2,0% (3) fueron evaluados por ambas escalas. Los niveles de dolor observado fueron leve a moderado en 9 pacientes (6,0%), moderado-grave en 133 pacientes (88,7%) e intenso en 8 pacientes (5,3%).

El uso de analgésicos, la vía de administración de estos y el uso de sedación paliativa se describe en la **tabla 1**. Sin importar la localización primaria del tumor, o compromiso de tumor primario o metástasis, el dolor moderado a grave fue el más frecuente **(tabla 2 y 3)**.

Tradicionalmente, es el paciente quien identifica y refiere el tipo de dolor y sus características. Sabemos que en pacientes con cáncer avanzado, el 70% de los dolores tienen su origen en la progresión de la propia neoplasia, mientras que el 30% restante se relaciona con los tratamientos y patologías asociadas, vamos a poder identificar gracias a la ayuda del paciente el tipo de dolor, intensidad, características, etc.[3] En aquellos pacientes con dificultad para comunicarse o aquellos que se encuentren en etapa de agonía incapaces de referir o identificar su dolor y/o sufrimiento, podrá valorarse a través de expresiones conductuales.[4]

La Escala de Valoración Conductual, PABS (por sus siglas, *Pain Assesment Behavioral Scale*) fue elaborada y validada por el equipo encabezado por la enfermera Margaret Campbell, del Medical Center Detroit, creado para tasar el dolor agudo en

Tabla 3..- Compromiso de tumor primario o metástasis y nivel de dolor

Compromiso	Nivel de Dolor			*P**
	Leve a Moderado	Moderado-Grave	Intenso	
Sistema Nervioso Central				0,989
No	8 (6,1%)	116 (88,5%)	7 (5,3%)	
Si	1 (5,2%)	17 (88,5%)	1 (5,3%)	
Hueso				0,886
No	8 (5,8%)	122 (89,1%)	7 (5,1%)	
Si	1 (7,7%)	11 (84,6%)	1 (7,7%)	
Pulmón				0,628
No	8 (6,7%)	29 (87,3%)	7 (5,8%)	
Si	1 (3,2%)	29 (94,5%)	1 (3,2%)	
Hígado				0,591
No	9 (6,6%)	120 (88,2%)	7 (5,1%)	
Si	0	13 (86,7%)	1 (7,1%)	

*, Test Chi-Cuadrado

laringuectomizados post operados, es una escala que permite identificar las expresiones de dolor.[5]

A pesar de que la valoración del dolor es pieza fundamental para el correcto manejo del dolor, hay poca información en la literatura acerca de la valoración en pacientes terminales con cáncer. En nuestro programa de cuidado paliativo, en la gran mayoría de pacientes realizamos intervenciones terapéuticas antes que el dolor sea intenso, esto significa menos sufrimiento para el paciente terminal. En nuestra experiencia, la escala de PABS es de mucha utilidad con estos pacientes ya que usa muchas conductas indicativas de la experiencia dolorosa, como los quejidos, muecas, suspiros, ciertas conductas corporales, expresiones faciales y también el bajo nivel de actividad y sugerimos que su uso debería difundirse en pacientes terminales con cáncer.

REFERENCIAS

1. Carlés B. Valoración del dolor por cáncer. En: Cuidados paliativos. Guías para el manejo clínico. Organización Panamericana de la Salud.
2. Fink R. Pain assessment: the cornerstone to optimal pain management. BUMC PROCEEDINGS 2000;13:236–239.
3. Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico. Oncología 2005; 28:139-143.
4. Herr K, Coyne PJ, Key T, Manworren R, McCaffery M, Merkel S, Pelosi-Kelly J, Wild L; American Society for Pain Management Nursing. Pain assessment in the nonverbal patient: position statement with clinical practice recommendations. Pain Manag Nurs 2006;7:44-52.
5. Campbell M. Psychometric Testing of a New Pain Assessment Behavior Scale (PABS). Abstract presented at the 29th Annual MNRS Conference, 2005.

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

ERRATUM

El número 2 del volumen 1 de Carcinos contiene un error en el artículo de la página 41 con respecto a la afiliación de los autores, el cual debe ser Jhon Orozco[1], Juan valencia[2], Eleonora Aiello[3], y Sebastián Garrido Lecca[4]. El equipo editor de *Carcinos* se disculpa por la inconveniencia.

El número 2 del volumen 1 de Carcinos contiene un error en el artículo de la página 63. En el texto de la figura 1 dice "CD20(-)" y debería decir "CD30(-)". Los autores de la publicación y el equipo editor de *Carcinos* se disculpan por la inconveniencia.

Universidad de Santiago de Chile

Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Oncosalud
Dirección Científica y Académica

Pontificia Universidad Católica de Chile

CURSO INTERNACIONAL DE POSTGRADO DE ENDOCRINOLOGIA REPRODUCTIVA Y TUMORES DE REGULACIÓN HORMONAL

Dirigido para alumnos con nivel de Post grado (Residencia, Maestrías y Doctorados)

Fecha: 16-19 de Octubre del 2012

Profesores:

Dr. PEDRO ORIHUELA,
Departamento de Ciencias Biológicas
Universidad de Santiago de Chile.

Dr. GARETH OWEN
Facultad de Ciencias Biológicas
Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dr. ALFREDO AGUILAR
Auna, Oncosalud.

Dra. SILVIA NECIOSUP
Auna, Oncosalud.

Dr. CARLOS CASTAÑEDA
Auna, Oncosalud.

Dr. HENRY GÓMEZ
Auna, Oncosalud.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

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

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

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

1.- RESPONSABILIDAD DE LOS AUTORES

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

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

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

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

En ciertos estudios, en los cuales no es posible obtener el consentimiento informado (ejemplo, trabajos retrospectivos), el autor debe contar con una aprobación del comité de ética que explique que no se requiere del consentimiento informado de los pacientes.

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

Consideraciones estadísticas: Si el artículo reporta un ensayo clínico randomizado u otros estudios prospectivos comparativos, los autores deben incluir un diagrama CONSORT (http://www.consort-statement.org/). Se debe reportar los valores reales de significancia P (por ejemplo, no incluir $P<0.05$, sino $P=0.048$). Los autores pueden reportar las diferencias en Odds Ratios o Hazards Ratios y además incluir comparación de las diferencias absolutas de la medición primario (ejemplo, sobrevida 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). Adicionalemnte 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 Requeriments for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*. ver ejemplos en: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

5.- CATEGORÍAS DE LOS MANUSCRITOS:

Editorial:

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

Artículos originales:

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

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

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

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

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

Reporte de casos:

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

Artículos de Revisión:

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

Correspondencia:

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

Erratum:

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

6.- ENVÍO DE LOS MANUSCRITOS:

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