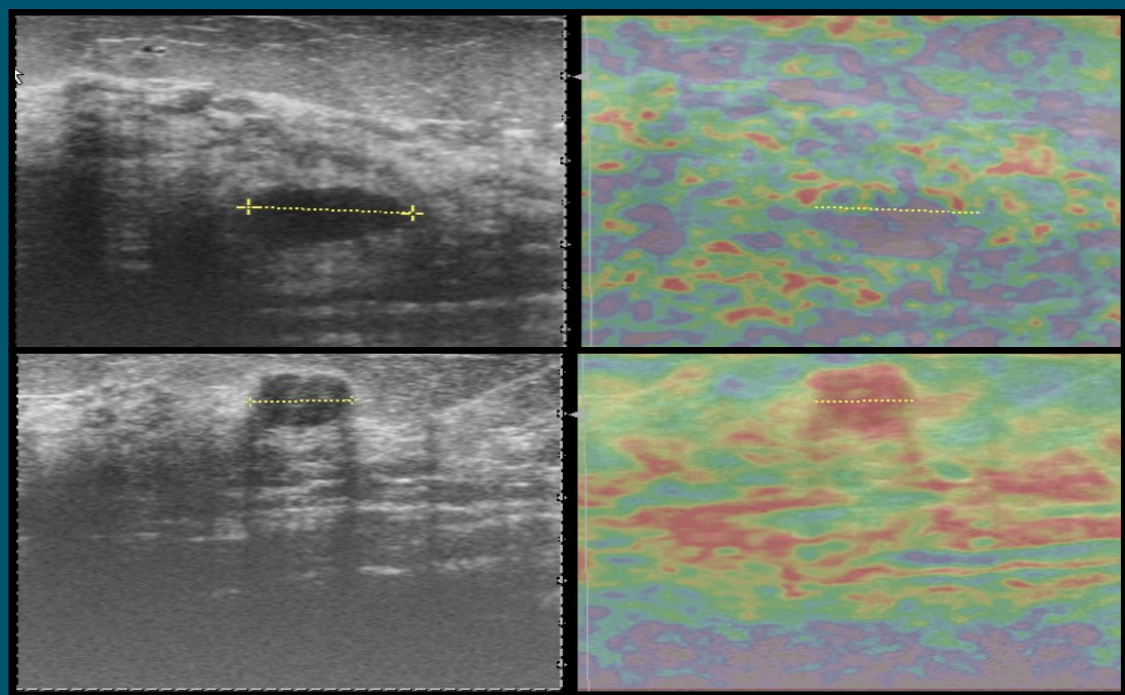


Carcinos

Revista de Investigación Oncológica



Volumen 4 Número 2 Diciembre 2014

Carcinos

Kapktivos

Director

Dr. Alfredo Aguilar Cartagena

Editor General

Dr. Henry Gómez Moreno

Co-editor General

Blgo. Joseph Pinto Oblitas

Editor Científico

Dr. Carlos Vallejos Sologuren

Editor de Estilo

Blga. Jhajaira Araujo Soria

Comité Editor

Dr. Franco Doimi García
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Dr. Ricardo Fujita Alarcón
Universidad San Martín de Porres.

Dr. Carlos Morante Deza
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Dr. Luis Pinillos Ashton
Radioncología.

Dr. Fernando Suazo Casanova
Oncosalud—AUNA.

Dr. Carlos Vigil Rojas
Oncosalud—AUNA.

Dr. Mayer Zaharia
Radioncología

Mg. Claudio Flores Flores
Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Dr. Luis Mas López
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Dr. Alfredo Moscol Ledesma
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Dr. Ebert Poquioma Rojas
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Dr. José Sullón Olaya
Oncosalud—AUNA.

Dr. Antonio Wachtel Aptowitzer
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Declaración:

Los artículos publicados en *Carcinos* son de naturaleza académica y son seleccionados por un Comité Editorial independiente.

Oncosalud no se hace responsable por las opiniones vertidas por los autores en los artículos publicados.

Cualquier publicación del contenido presentado en esta revista queda autorizada siempre y cuando se cite la fuente de origen.

Carcinos

Revista de Investigación Oncológica

Número 2, Volumen 4, Diciembre 2014

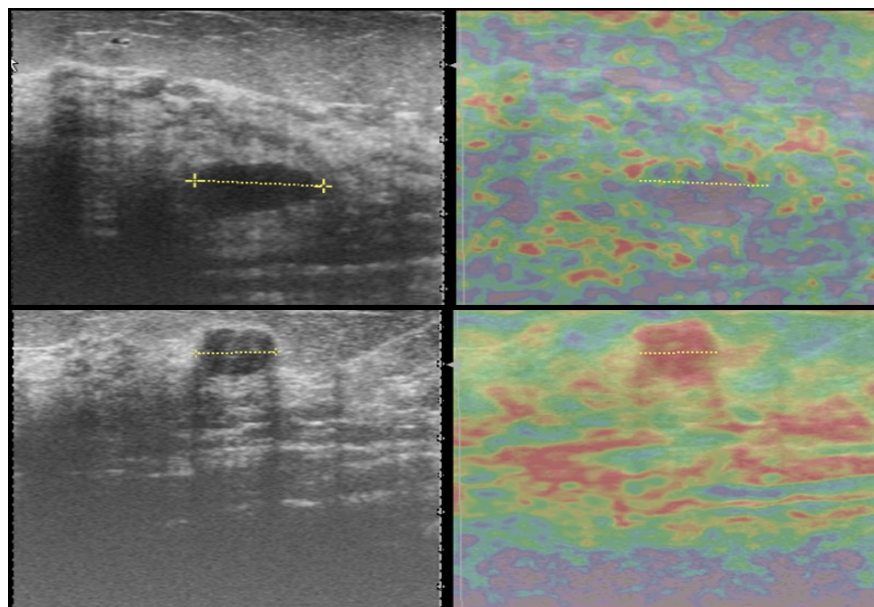


Imagen de la portada: Imágenes obtenidas por compresión elastográfica de la mama. En la parte superior se observa una lesión benigna mientras que en la parte inferior se observa una lesión maligna (ver artículo de **Saavedra et al.**).

Carcinos

ISSN 2222-5730

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

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

Dirección:

Av. Guardia Civil 571, San Borja

Lima 41— Perú

Teléfono: 511 5137900 Anexo 1292

Fax: ++511 224 2483

Email: carcinos@oncosalud.com.pe

Tiraje: 1500 ejemplares

Impreso por CIMAGRAF

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

Diciembre 2014

oncosalud
auna



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

Contenido

Editorial

Páginas

Aguilar A. Defensa del paciente con cáncer en el Perú: Un largo camino por recorrer.....01

Artículos Originales

Manrique S, et al. Estudio exploratorio de la densidad mamaria en mujeres de Lima, Perú.....03

Reportes de casos

Montes S, et al. Reporte de un caso de cáncer de mama bilateral sincrónico.....09

Moscol D, et al. Oncocitoma renal gigante: Reporte de caso.....17

Temas de revisión

Salas F, et al. Cáncer de próstata: Conceptos biomoleculares.....22

Saavedra C, et al. Aspectos físicos de las técnicas elastográficas basadas en ultrasonido.....34

Correspondencia

Aguilar J, et al. Características radiológicas del cáncer de mama triple negativo.....45

DEFENSA DEL PACIENTE CON CÁNCER EN EL PERÚ: UN LARGO CAMINO POR RECORRER

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

El 06 de julio del 2014, durante el desarrollo del IX Congreso Peruano De Oncología Médica, tuvo lugar un seminario especialmente dedicado a la defensa del paciente con cáncer.

Por primera vez en el Perú, una jornada completa fue incluida dentro del programa científico del congreso internacional organizado por la Sociedad Peruana de Oncología Médica (SPOM) en la que alrededor de 250 pacientes y sus familiares tuvieron la oportunidad de discutir con especialistas (abogados, médicos, autoridades de salud, nutricionistas, paliativistas, periodistas, etc) diversos aspectos relacionados a su enfermedad.

De manera muy interactiva ellos pudieron revisar y analizar las disposiciones regulatorias emanadas por la autoridad en salud, derechos laborales, acceso a los diferentes tipos de tratamiento, nutrición, calidad de vida, belleza, manejo del duelo entre otros temas de interés.

Y lo que ocurre es que al igual que en otros países del mundo, es necesario empoderar a nuestros pacientes con la más clara información y sobre todo contribuir a mejorar el acceso a los diferentes estamentos disponibles para el eficaz manejo de la enfermedad.

Si bien es cierto que no es posible saber exactamente dónde y cuándo empezaron los esfuerzos para dotar a los pacientes de un verdadero sistema de *advocacy* o defensa, hay algunas experiencias que coinciden con la iniciativa de SPOM, en cumplimiento de la responsabilidad social que le corresponde desarrollar como ente científico, investigador y educativo.

Partiendo de lo más simple, tenemos el caso del Dr. Paul Van Camp, médico de la ciudad de Bend en Oregón, Estados Unidos, que tras su diagnóstico y tratamiento secuencial con cirugía radical, radioterapia y quimioterapia de un cáncer de

próstata en el 2007, se interesó mucho en otros pacientes y supervivientes del cáncer así como en sus problemas médicos y emocionales, sintiéndose muy motivado e inspirado a trabajar con organizaciones contra el cáncer en su comunidad y a nivel internacional, entre ellas *DEFEAT Cancer* (Gánale el Cáncer) y La Fundación *Lance Armstrong*. Es así que finalmente, con la ayuda de su esposa funda una organización dedicada a ayudar a toda la gente con cáncer, supervivientes, así como a sus familias, en Baja California Sur (entre Los Cabos y La Paz), incluyendo tanto niños como mujeres y hombres.

Ya a nivel organizacional tenemos otra interesante evidencia. En octubre del año 2013 tuvo lugar en Albuquerque, Nuevo México el *3th Annual Advocacy for Cancer Patients Seminar* denominado "*Access to Cancer Care for Every New Mexican: Stepping Up The Fight Against Cancer*", organizado por el *University of New Mexico Cancer*. Este foro priorizó la mejora al acceso, educación, despistaje, diagnóstico, tratamiento, servicios de soporte y supervivencia, manejo del dolor, cuidados paliativos, servicios complementarios y alternativos incluyendo el final de la vida uniendo esfuerzos con el *New Mexico Cancer Council Plan*.

Los eventos oncológicos más importantes del mundo también han coincidido en la misma tendencia. En el ESMO 2014, llevado a cabo en Madrid entre el 27-28 de setiembre, una sesión íntegra se dedicó a tratar el tema de la defensa del paciente con cáncer; allí participaron activamente representantes de las ligas de cáncer, profesionales de la salud y representantes de la industria farmacéutica, quienes sienten y reconocen para sí mismos, un nivel de responsabilidad social que los involucra necesariamente. En este evento se habló básicamente de la investigación en cáncer, tratamiento y calidad de vida y defensa del paciente.

El *ESGO Patient Seminar* del 2013, es otro claro

ejemplo de que velar por los derechos del paciente oncológico es ya una tendencia en todo el mundo. Éste se desarrolló durante el *18th ESGO Congress* en Liverpool con el tema “Cáncer Ginecológico en Europa: Colaboración y Defensa del Paciente” y principalmente resaltó el esfuerzo de los grupos de pacientes para lograr el cambio en sus respectivos países.

Estas son algunas manifestaciones de tantas que con su trascendencia han devenido en respuestas de los gobiernos, mejorando paulatinamente las condiciones de tratamiento del cáncer.

Coincidencia o no con la actividad hecha por SPOM, lo cierto es que hay en el mundo una preocupación cada vez mayor y más organizada por estos temas de “acompañamiento” al paciente con cáncer.

En España existe la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), que a mi modo de ver, es el referente en este tipo de asociaciones o grupos de defensa de los pacientes con cáncer denominadas “*Advocates*” (defensores o partidarios). Su propuesta va por aumentar la comunicación entre la investigación, la clínica y la sociedad; convocando a personas de dentro y fuera del ámbito de la investigación e incluyendo investigación básica, práctica clínica oncológica y la experiencia de pacientes con cáncer y voluntarios de la asociación.

A nivel de gobierno destaco dos esfuerzos importantes que podrían ser considerados como frutos del accionar de estas organizaciones de defensa del paciente.

Estados Unidos, en marzo del 2010, promulgó la Ley de Protección al Paciente y de Cuidado de Salud Asequible, a menudo denominada “reforma de atención de la salud” o “ACA”, la que entre otras modificaciones principalmente incluye la cobertura de los estudios clínicos. Según ésta, los planes de salud o las compañías aseguradoras tendrán que cubrir a aquéllos pacientes que participen en ensayos clínicos, continuarán financiando los costos de su seguimiento de rutina (es decir las pruebas que no sean del ensayo clínico) y no podrán subir las primas a aquéllos pacientes que expresen su deseo de participar en un ensayo clínico.

También en publicaciones científicas se está comentando estas iniciativas, así tenemos que la

revista médica *Lancet* dedica un número a la salud en Europa y describe al cáncer como un claro ejemplo de las crecientes diferencias que se dan entre los países y dentro de los propios países europeos.

El 4 de febrero de 2014 coincidiendo con el “Día Mundial contra el Cáncer” en Estrasburgo, Francia, el parlamento europeo recibió y discutió la “Declaración Europea de los Derechos del Paciente de Cáncer”. Esta iniciativa, aborda las grandes disparidades con las que se encuentran actualmente los pacientes de cáncer europeos. Asimismo, aspira a salvaguardar el derecho de los ciudadanos europeos a ser bien informados y a involucrarse en su atención; a acceder de manera óptima y oportuna a una atención especializada basada en investigación e innovación y a ser atendidos en sistemas de salud que les garanticen una buena evolución, rehabilitación y calidad de vida.

Finalizo esta nota citando a Josep Taberner, director del Vall d’Hebron Instituto de Oncología (VHIO), y miembro del ECC quien afirma que “Directa o indirectamente, esta terrible enfermedad nos afecta a todos. Nadie se escapa del alcance o de la temible posibilidad de padecer un cáncer. Por lo tanto, no se debería denegar a nadie el acceso igualitario a un tratamiento y atención óptimos, independientemente de las fronteras geográficas, las economías locales y los sistemas sanitarios correspondientes. Todos debemos asumir una responsabilidad colectiva con el objetivo de mejorar los resultados de nuestros pacientes y trabajar de manera conjunta para reducir estas diferencias alarmantes que existen en Europa”

Lo cierto es que con la iniciativa emprendida este año por SPOM, estamos dando un primer paso en un esfuerzo que debe ser tomado con mucha resolución, que debe ser continuado y que requiere de la participación no sólo de las sociedades científicas sino también de la autoridad nacional en salud, de los oncólogos, investigadores y de la industria farmacéutica. Mientras tanto sólo nos queda agradecer a todos aquéllas personas e instituciones públicas y privadas, que con su colaboración hicieron posible que tengamos una jornada dedicada a la defensa del paciente, sin embargo, aún nos queda un largo camino que recorrer.

Estudio exploratorio de la densidad mamaria en mujeres de Lima, Perú

Exploratory study of breast density among women from Lima, Peru

Susan Manrique¹, Benjamín Castañeda¹, José Ferrer¹, Fanny Casado¹, Jorge Aguilar², Rosa Laines², Percy Moreno², Cilia Farias², Claudio Flores³, Joseph Pinto³, Jorge Guerrero²

RESUMEN

Introducción. El 36% de los cánceres de mama diagnosticados corresponden a estados avanzados (III y IV). Es importante establecer estrategias de despistaje temprano, e identificar variables capaces de estimar el riesgo para desarrollar esta neoplasia, entre las que se destaca la densidad mamaria. Se ha reportado que una alta densidad mamaria incrementa de 3 a 5 veces la probabilidad de desarrollar cáncer de mama. El estudio describe la distribución de la densidad mamaria de las mujeres de Lima, Perú; asociándolo a la edad, y el estado menopáusico. **Métodos.** Se analizó la densidad mamaria en una muestra aleatoria de 1100 imágenes mamarias (de una vista craneocaudal de la mama derecha), 600 correspondieron a mujeres atendidas en Oncosalud y 500 de mujeres atendidas en la unidad mamográfica móvil. Se describieron y se realizaron las comparaciones entre ambos grupos mediante la prueba Chi-cuadrado. Así mismo, se analizó la densidad mamaria en relación al grupo de mujeres ajustado por edad mediante el modelo de regresión logística. **Resultados.** La clasificación fue 32,3% en ACR I, 45,3% en ACR II, 19,7% en ACR III y 2,7% en ACR IV, del total de la muestra. La densidad mamaria fue asociada al estado menopáusico (ACR III y ACR IV en 60% de las premenopáusicas; 19% y 15% de las postmenopáusicas de Oncosalud y Mamamóvil, respectivamente, $p < 0,001$). Entre mujeres postmenopáusicas, se encontró una relación significativa entre la densidad mamaria con la edad ($p = 0,011$) y la variable grupo (Oncosalud, vs. Mamamóvil) ($p = 0,038$), reportándose un porcentaje de densidad mamaria incrementado en las mujeres de Oncosalud. **Conclusiones.** En nuestra serie, la clasificación ACR II fue la más frecuente. La densidad mamaria es mayor en mujeres premenopáusicas; y en mujeres postmenopáusicas, la densidad mamaria disminuye con la edad, tal como es reportado en otras poblaciones. Las pacientes de el Mamamóvil presentaron una menor densidad mamaria comparada a las pacientes de Oncosalud, posiblemente relacionado a factores no evaluados en nuestro trabajo.

ABSTRACT

Introduction. The 36% of breast cancer diagnosis are in advanced stages (III and IV). According to this it is important to establish strategies for early diagnose, and identify clinical variables able to estimate the risk to develop this neoplasm, among these variables is the breast parenchymal density. It has being reported that a high breast density increases the probability to develop breast cancer by 3 to 5 times. This study describes the breast density distribution among women from Lima, Peru; compared to age and menopausal status. **Methods.** Breast density was analyzed in a random set of 1100 breast images (from a craniocaudal view taken from right breast), 600 were from women attended at Oncosalud and 500 women which underwent a mammography in the Mamamovil. Comparison and description was done between both groups under the Chi-square test. Breast density was analyzed in relationship to the group each woman belonged and adjusted to age using the logistic regression model. **Results.** The breast density from women who underwent the test was classified: 32.3% belonged to ACR I, 45.3% belonged to ACR II, 19.7% belonged to ACR III and 2.7% belonged to ACR IV. It was observed that breast density was linked to menopausal status (60% of premenopausal, and 19% and 15% from postmenopausal, respectively, belonged to ACR III or ACR IV) ($p < 0.001$). Among the postmenopausal woman, it was found a significant relationship between breast density and age ($p = 0.011$) and the group (Oncosalud vs. Mamamovil) ($p = 0.038$), a higher breast density was reported among women screened in Oncosalud. **Conclusions.** In this serie, ACR II classification was the most frequent. Breast density was higher among premenopausal, and among postmenopausal women, breast density decreased with age, as reported in studies from other ethnic group. The group of women screened in the Mamamovil had lower breast density compared to the group screened in Oncosalud, this might be related to other factors not included in our work.

Palabras clave: Mamografía, densidad mamaria, ACR, BI-RADS, riesgo de cáncer de mama

Keywords: Mammography, breast density, ACR, BI-RADS, breast cancer risk

Afiliaciones:

- 1, Laboratorio de imágenes médicas, PUCP
- 2, Departamento de Radiodiagnóstico, Oncosalud-AUNA
- 3, Unidad de Investigación Básica y Traslacional, Oncosalud-AUNA

Autor para correspondencia:

Susan Manrique Solorzano
Laboratorio de Imágenes Médicas, Pontificia Universidad Católica del Perú
Av. Universitaria 1801
Lima 32 – Perú
Teléfono: ++511 6262000
Email: susan.manrique@pucp.pe

Recibido el 10 de Noviembre de 2014
Aceptado para publicación el 15 de Diciembre de 2014

INTRODUCCIÓN

Anualmente más de un millón y medio de nuevos casos de cáncer de mama son diagnosticados en el mundo y aproximadamente 4000 de estos nuevos casos se presenta entre las mujeres en el Perú (GLOBOCAN 2012), de los cuales el 36% corresponde a estados avanzados (III y IV).¹ Debido a esto se ha encontrado la urgencia de establecer estrategias de despistaje temprano que involucren a la mamografía como herramienta principal.

La densidad mamaria indica la cantidad de tejido fibroglandular en una mamografía. El tejido fibroglandular aparece denso en una mamografía porque atenúa más los rayos X, en comparación al tejido graso. Para medirla existen tanto métodos cualitativos como cuantitativos. Entre los métodos cualitativos se tiene la clasificación desarrollada por John Wolfe, el método cualitativo *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) método desarrollado por el *American College of Radiology* (ACR) y entre los métodos cuantitativos se tiene el desarrollado por Boyd, el método ACR cuantitativo y métodos asistidos por computadoras.^{2,3}

Los métodos asistidos por computadora requieren el uso de mamografías digitalizadas, y el uso de un software desarrollado especialmente para calcular la densidad mamaria, esto permite al radiólogo delinear el área total de la mama y el área que, considere, representa la densidad mamaria. El área densa es identificada usando umbrales, este es definido por el radiólogo para que el computador identifique las áreas "blancas" como la densidad mamaria. Además, se han propuesto diversos métodos automáticos o semiautomáticos, como el algoritmo supervisado para asignar automáticamente una clasificación ACR a los mamogramas digitales, el algoritmo aplica análisis de la componente principal a los histogramas de una serie de mamografías digitales con el objetivo de crear un espacio a cada una de las categorías ACR.⁴

La clasificación ACR agrupa en cuatro categorías las imágenes mamográficas según su composición: compuesto de grasa casi en su totalidad (ACR I: densidad mamaria <25%), áreas dispersas de densidad fibroglandular (ACR II: densidad mamaria entre 25%-50%), tejido heterogéneamente denso (ACR III: densidad mamaria entre 51%-75%, y tejido extremadamente denso (ACR IV: densidad mamaria >75%).⁵

Se ha descrito que el porcentaje de la densidad mamaria es uno de los factores más relacionados a la predicción del riesgo de desarrollar cáncer de mama, independientemente de otros factores, asociado por primera vez por Wolfe.⁶ Se estima que el riesgo de desarrollar cáncer de mama entre mujeres con una densidad mamaria alta (>75% ocupado por tejido denso) es de tres a cinco veces

mayor que las que presentan una densidad mamaria baja (<5% ocupado por tejido denso)⁷ y al menos once estudios han demostrado un incremento relativo de desarrollar cáncer de mama de cuatro a seis veces^{3,8} comparando mamas muy densas con mamas compuestas en su mayoría con tejido graso. Además, se ha atribuido un 30% de riesgo, a mujeres con una densidad mamaria mayor al 50%, frente a sólo un 5% de riesgo atribuible a mujeres con mutación en los genes BRCA 1 y 2.⁶

En un estudio realizado por el *Cancer Research Center of Hawaii*, se reportó una débil asociación entre densidad mamaria y riesgo de desarrollar cáncer en la mama entre las mujeres japonesas en comparación con las mujeres caucásicas y hawaianas nativas. Esto sugiere que podría ser necesario desarrollar diferentes modelos para grupos étnicos cuyas características mamográficas difieran substancialmente de las características observadas en la población caucásica⁷; además, un estudio realizado en un grupo poblacional de mujeres en África subsahariana sugiere una disparidad en la densidad mamaria entre razas.³

Entre noviembre del 2000 y junio del 2002, se realizó en Estados Unidos un estudio exploratorio sobre la asociación de los factores de riesgo de desarrollar cáncer de mama con la densidad mamaria en una muestra de 296 mujeres hispanas, en este estudio se encontró que la densidad mamaria promedio entre las participantes era bajo (17,6%), los resultados asociados a los factores de riesgo son similares a los publicados en estudios realizados en no hispanos, como la asociación con la edad, índice de masa corporal, menopausia y el uso de terapias de reemplazo hormonal, además se encontró evidencia por primera vez de que fumar podría ser un factor de incremento de la densidad mamaria.⁹

Debido a la significativa diferencia encontrada entre la asociación de densidad mamaria frente al riesgo de desarrollar cáncer de mama entre diferentes poblaciones, se encontró importante desarrollar el primer estudio exploratorio de los patrones de densidad mamaria de la población de mujeres de Lima, Perú.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Este es un estudio retrospectivo de una base de datos creada seleccionando aleatoriamente 1100 imágenes mamográficas, que no presentaron patologías, de dos fuentes: una clínica oncológica, Oncosalud (500 imágenes corresponden a mujeres de 45 o más años, y 100 imágenes a mujeres menores de 45 años) y una unidad mamográfica móvil, Mamamóvil (500 imágenes corresponden a mujeres de 45 o más años).

Población de estudio

Se evaluaron pacientes que tuvieron despistaje de cáncer de mama en Oncosalud-AUNA. Dichos pacientes no presentaban anomalías mamográficas. Se incluyeron pacientes menores y mayores de 45 años, de distintos estratos socioeconómicos.

Selección de muestra

Las imágenes mamográficas fueron evaluadas por un radiólogo experto para descartar aquellas con presencia de anomalías y reemplazarlas con otro caso. Se registraron 600 pacientes de la clínica Oncosalud que acudían a sus despistajes regulares de cáncer de mama y se seleccionaron 500 pacientes de la base de datos del Mamamóvil (unidad mamográfica móvil), que tomó las imágenes a mujeres de vecindarios de Lima de acceso limitado a cuidados médicos especializados. Para los estudios de asociación no se consideraron las pacientes que no contaban con la información del estado menopáusico.

La muestra fue dividida entre mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas, de lo que resultó en una muestra de: 80 y 390 imágenes mamográficas, respectivamente, registradas en la clínica Oncosalud; y 447 mamografías de mujeres postmenopáusicas registradas en el Mamamóvil.

Adquisición de imágenes

Todas las mamografías fueron tomadas desde una vista craneocaudal, y sólo se utilizaron imágenes de la mama derecha para evitar introducir algún tipo de sesgo en el resultado. Los mamogramas fueron obtenidos desde dos sistemas diferentes, Selenia Dimensions (Hologic, Bedford, MA) y Mammomat 3000 (Siemens Medical, Iselin, NJ), en combinación con un digitalizador CR 35 (Agfa Healthcare, Mortsel, Belgium).

Parámetros de evaluación de la densidad mamaria

Las imágenes mamográficas fueron clasificadas por ocho radiólogos expertos con un grado de experiencia variada (experiencia promedio de 8,9 años con una desviación estándar de 6,2 años), utilizando el sistema de clasificación cuantitativa de la ACR (ACR I, ACR II, ACR III y ACR IV), para designar una categoría de ACR en cada caso se utilizó la moda de la clasificación asignada por cada uno de los radiólogos.

Análisis estadísticos

La relación entre la edad y el estado menopáusico de las pacientes, con el porcentaje de densidad mamaria, fue realizada por la prueba de Chi-cuadrado. Así mismo, del total de mujeres

postmenopáusicas, se analizó la densidad mamaria en relación al grupo (Oncosalud y Mamamóvil) ajustado por edad mediante el modelo de regresión logística. Un p valor <0,05 representa que una diferencia es significativa estadísticamente.

Consideraciones éticas

Este trabajo contó con la aprobación del comité de ética en investigación biomédica de Oncosalud y de la Pontificia Universidad Católica del Perú.

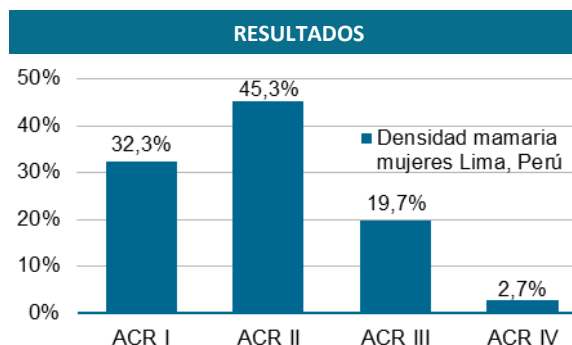


Figura 1. Distribución de la densidad mamaria, del total de mamografías seleccionadas para el estudio exploratorio

Características generales

Se observó que el 45,3% de las mujeres incluidas en el estudio tienen una clasificación de densidad mamaria ACR II, siendo la clasificación más frecuente, seguido del 32,3% de mamografías asignadas a la categoría ACR I, 19,7% como ACR III, y la menos frecuente la categoría ACR IV con un 2,7% (**figura1**).

Tabla 1. Características de edad y distribución de la densidad mamaria de acuerdo al estado menopáusico y el grupo de evaluación.

	ONCOSALUD		MAMA-MÓVIL	Total
	Premeno-pausia n=80	Postmeno-pausia n= 390	Postmeno-pausia n=447	
Mediana de edad (rango)	40 (31-52)	61 (47-86)	57 (51-82)	
Densidad mamaria				
ACR I	7 (8,8%)	133 (34,1%)	188 (42,1%)	328 (35,8%)
ACR II	25 (31,3%)	184 (47,2%)	194 (43,4%)	403 (43,9%)
ACR III	39 (48,8%)	66 (16,9%)	62 (13,9%)	167 (18,2%)
ACR IV	9 (11,3%)	7 (1,8%)	3 (0,7%)	19 (2,1%)
Total	80	390	447	917

Asociación entre el estado menopáusico y la densidad mamaria

En relación a las mujeres en estado premenopáusico, estas presentan mayor densidad mamaria (ACR III y IV: 60%) que las mujeres en estado postmenopáusico (ACR III y IV: 19% y 15%, Oncosalud y Mamamóvil respectivamente), el estado menopáusico representa una diferencia significativa ($p<0,001$) (tabla 1).

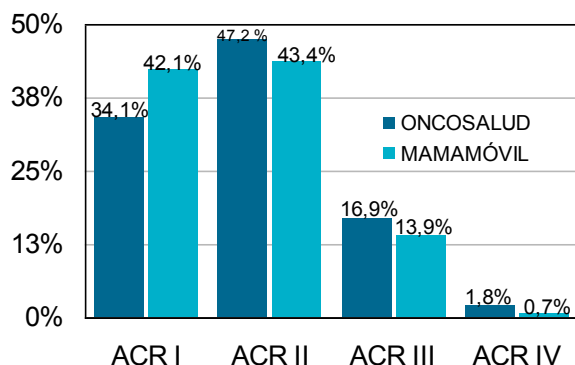


Figura 2. Comparación de la distribución de la densidad mamaria entre las mujeres postmenopáusicas cuyas mamografías fueron tomadas en Oncosalud vs Mamamóvil

Asociación entre la edad, el grupo de estudio y la densidad mamaria

En el grupo de pacientes postmenopáusicas, se observó que la mediana de edad del grupo Oncosalud fue de 61 años, lo que difiere significativamente del grupo Mamamóvil, en el que la mediana fue de 57 años ($p<0,001$) (tabla 1).

Cuando se compararon las densidades mamarias, ACR III y IV vs ACR I y II, en pacientes postmenopáusicas, usando el método de regresión logística ajustado por edad, se encontró una relación significativa con la edad ($p=0,011$), y el grupo de estudio ($p=0,038$) (Oncosalud, Mamamóvil). Reportándose mamas más densas (ACR III y ACR IV) en el grupo de mujeres postmenopáusicas de Oncosalud comparadas con el grupo registrado por el Mamamóvil, con un incremento de 1,5 veces (figura 2).

DISCUSIÓN

En este estudio se describe la frecuencia de densidades mamarias usando la clasificación ACR en una población de mujeres de Lima Metropolitana.

Dicha población cuenta actualmente con aproximadamente 4,889 millones de mujeres, de las

Tabla 2. Resumen de estudios reportados en diferentes países, se incluye el resultado del presente estudio.

Autor	País	N	ACR I	ACR II	ACR III	ACR IV
N.F. Boyd et al., 1982 ¹²	Canadá	183	80,9%	7,7%	7,7%	3,8%
John N. Wolf et al., 1987 ¹³	EEUU	160	52,5%	21,9%	14,4%	11,3%
Nagata et al., 2005 ¹⁰	Japón	659	55,1%	20,2%	24,7%	
Linda Titus-Ernstoff et al., 2006 ¹⁴	EEUU	144 018	12,0%	45,0%	34,0%	10,0%
Boyd et al., 1995 ¹⁵	Canadá	354	44,9%	27,4%	18,9%	8,8%
Galukande M, Kiguli-Malwadde E, 2012 ³	Uganda	178	43,8%	28,7%	21,9%	5,6%
Gertraud Maskarinec et al., 2005 ⁸	EEUU	667	49,2%	31,8%	19,0%	
Pamela M. Vacek and Berta M. Geller, 2006 ¹⁶	EEUU	61 844	7,1%	54,0%	30,7%	8,1%
Norman F. Boyd, 2013 ¹⁷	Canadá	1112	56,8%	26,1%	12,9%	4,1%
Attam A, Kaur N, Saha S, Bhargava SK, 2008 ¹⁸	India	123	65,9%	17,9%	12,2%	4,1%
Suzanne C. O'Neill et al., 2014 ¹⁹	EEUU	344	16,9%	29,1%	35,2%	18,9%
Jing Liu et al., 2014 ²⁰	China	3394	43,0%		57,0%	
Vanja Tesic et al., 2012 ²¹	Croacia	52 752	49,1%	37,7%	10,4%	2,8%
Hilda Razzaghi et al., 2012 ²²	EEUU	528	4,7%	37,3%	47,9%	10,0%
Presente estudio	Perú	1100	32,3%	45,3%	19,7%	2,7%

cuales el 28% está entre las edades de 40 a 70 años, quienes serían candidatas a estudios mamográficos.

La densidad mamaria reportada en estudios realizados entre poblaciones y etnias variadas alrededor del mundo muestra una distribución de ACR variada, aun agrupando en baja (ACR I y II) y alta densidad (ACR III y IV), no hay evidencia de un patrón de la densidad mamaria. La clasificación ACR IV reportada en el presente estudio está entre los niveles más bajos, comparado con otros estudios realizados (**tabla 2**).

Una de las fortalezas de nuestro trabajo es que se incluyen mamografías de mujeres de diferentes estratos socioeconómicos, lo que nos permite tener una muestra representativa de la población de Lima metropolitana. De nuestra serie, al menos 4 de los 8 radiólogos coinciden al otorgar una clasificación ACR al 99.9% de las mamografías y al menos 6 radiólogos coincidieron en la misma clasificación ACR en el 71.5% de las mamografías.

Una posible debilidad de nuestro estudio es la falta de información de variables epidemiológicas de cada paciente, esto limitó el análisis de la correlación entre diferentes factores que afectan el porcentaje de densidad mamaria como: el IMC, uso de terapias de reemplazo hormonal, cantidad de hijos, estado de fumador, consumo de alcohol, y otros.

Los resultados de nuestra serie mostraron que el grupo de mujeres premenopáusicas se encuentra principalmente clasificado en el grupo de alta densidad (ACR III y IV), mientras que el grupo de

mujeres postmenopáusicas se encuentra principalmente clasificado como baja densidad (ACR I y II), estos resultados concuerdan con estudios realizados en diferentes grupos étnicos. En el estudio realizado en mujeres hispanas en Estados Unidos, el porcentaje de densidad mamaria media fue menor en mujeres postmenopáusicas (15,1%) que en premenopáusicas (22,2%); asimismo, en el estudio que se realizó entre mujeres japonesas, el 38% de las mujeres premenopáusicas tenían una densidad mamaria clasificada como alta densidad, mientras que del grupo de mujeres postmenopáusicas sólo el 8% obtuvo dicha clasificación⁹; otro estudio que reporta una tendencia similar es el realizado en mujeres coreanas, del grupo de premenopáusicas el 93% fueron clasificadas como alta densidad mamaria, mientras que del grupo de postmenopáusicas el 61% fueron clasificadas en este grupo¹¹.

Asimismo, del análisis realizado entre mujeres postmenopáusicas del grupo Oncosalud y Mamamóvil, se encontró que la densidad mamaria disminuye con la edad, lo que ha sido descrito extensamente en la literatura y que se debe a la influencia estrogénica; por ejemplo, en el estudio realizado en mujeres hispanas se reporta que la edad esta inversamente relacionada al porcentaje de densidad mamaria. Ésta asociación fue más evidente entre mujeres postmenopáusicas donde se reportó una disminución de la densidad mamaria de 0,21% cada año⁹, además en el estudio realizado en un grupo de mujeres de New Hampshire, Estados Unidos, se registró que la proporción de mamografías calificadas como densas vs no-densas disminuía con la edad¹⁴.

Tabla 3. Resumen de estudios reportados en diferentes etnias, relación del riesgo incrementado de desarrollar cáncer de mama y la densidad mamaria.

Autor	Población/Etnia	N	Densidad mamaria (%)	OR (IC 95%)
John N. Wolf et al. (1987) ¹³	Blanca Americana	75 (control) 75 (casos)	<25 vs >=70	4,2 (1,2-14,4)
	Afro Americana	85 (control) 85 (casos)	<25 vs >=70	4,8 (1,3-17,7)
Gertraud Maskarinec et al. (2005) ⁷	Hawaiana	162 (control) 72 (casos)	<10 vs >=50	4,2 (1,3-13,4)
	Japonesa americanas	292 (control) 292 (casos)	<10 vs >=50	3,2 (1,5-6,6)
	Caucásicas	187 (control) 195 (casos)	<10 vs >=50	5,3 (2,4-11,8)
Attam A, Kaur N, Saha S, Bhargava SK (2008) ¹⁸	Indú	123 (control) 101 (casos)	<10 vs >=50	2,1 (1,1-4,3)
Hilda Razzaghi et al. (2012) ²²	Blanca Americana	324 (control) 297 (casos)	<25 vs >=75	3,7 (0,9-14,8)
	Afro Americana	204 (control) 194 (casos)	<25 vs >=75	1,5 (0,4-5,9)

Las pacientes registradas en el Mamamóvil presentaron una menor densidad mamaria comparada a las pacientes que asistieron a Oncosalud, a pesar de ser significativamente más joven que el grupo de mujeres de Oncosalud, posiblemente relacionado a factores no evaluados en nuestro trabajo; para esclarecer las razones de esta diferencia sería importante contar con data adicional del historial del paciente, como terapia de reemplazo hormonal, cantidad de hijos, consumo de alcohol, fumar; puesto que se ha encontrado que existen diversos parámetros que inciden directamente sobre la densidad mamaria en mujeres.^{9, 11}

Estudios realizados en diferentes poblaciones y etnias han mostrado una diferencia significativa en el riesgo de desarrollar cáncer de mama con la densidad mamaria (**tabla 3**), es por esta razón que se encontró la importancia de elaborar un estudio enfocado en la población de mujeres de Lima, dada la importancia de desarrollar estrategias de prevención enfocadas en los grupos de alto riesgo.

En conclusión, en el presente estudio encontramos que la densidad mamaria fue diferente en cada población. En nuestra serie la clasificación ACR II fue la más frecuente. La relación de la densidad mamaria con el estado menopáusico y la edad en nuestra serie es similar a lo reportado en otros estudios, y se observó que las pacientes evaluadas en el Mamamóvil presentaron una menor densidad mamaria comparada a las pacientes que asistieron a Oncosalud para tamizaje de cáncer de mama, posiblemente relacionado a factores no evaluados en nuestro trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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 clinic-pathologic variables in a Peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer*. 2010; 10:294-300.
2. Ursin G, Qureshi S. Mammographic density - a useful biomarker for breast cancer risk in epidemiologic studies. *Norsk Epidemiologi*. 2009; 19: 59-68.
3. Galukande M, Kiguli-Malwade E. Mammographic breast density patterns among a group of women in sub Saharan Africa. *Afr Health Sci*. 2012; 422-425.
4. Angulo A, Ferrer J, Pinto J, Lavarello R, Guerrero J, Castaneda B. Experimental assessment of an automatic breast density classification algorithm based on principal component analysis applied to histogram data, SPIE.
5. Nicholson BT, LoRusso AP, Smolkin M, Bovbjerg VE, Petroni GR, Harvey JA. Accuracy of assigned BI-RADS Breast Density category definitions. *Acad Radiol*. 2006; 13:1143-9.
6. Yaffe M, Boyd N. Mammographic breast density and cancer risk: The radiological view. *Gynecol Endocrinol*. 2005; 21 Suppl 1:6-11.
7. Hanna M, Diorio C. Does mammographic density reflect the expression of breast cancer markers?. *Climacteric*. 2013;16:407-16.

8. Maskarinec G, Pagano I, Lurie G, Wilkens LR, Kolonel LN. Mammographic Density and Breast Cancer Risk The Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2005; 162:743-52.
9. Gapstur SM, López P, Colangelo LA, Wolfman J, Van Horn L, Hendrick RE. Association of Breast Cancer Risk Factors with Breast Density in Hispanic Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003; 12:1074-80.
10. Nagata C, Matsubara T, Fujita H, Nagao Y, Shibuya C, Kashiri Y, et al. Mammographic density and the risk of breast cancer in Japanese women. *Br J Cancer*. 2005; 92:2102-6.
11. Park IH, Ko K, Joo J, Park B, Jung SY, Lee S, et al. High Volumetric Breast Density Predicts Risk for Breast Cancer in Postmenopausal, but not Premenopausal, Korean Women. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21:4124-32.
12. Boyd NF, O'Sullivan B, Campbell JE, Fishell E, Simor I, Cooke G, et al. Mammographic signs as risk factors for breast cancer. *Br J Cancer*. 1982; 45:185-93.
13. Wolfe JN, Saftlas AF, Salane M. Mammographic Parenchymal Patterns and Quantitative Evaluation of Mammographic Densities: A Case-Control Study. *AJR Am J Roentgenol*. 1987; 148:1087-92.
14. Titus-Ernstoff L, Tosteson AN, Kasales C, Weiss J, Goodrich M, Hatch EE, et al. Breast cancer risk factors in relation to breast density (United States). *Cancer Causes Control*. 2006; 17:1281-90.
15. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB, et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87:670-5.
16. Vacek PM, Geller BM. A prospective Study of Breast Cancer Risk Using Routine Mammographic Breast Density Measurements. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:715-22.
17. Boyd NF. Mammographic Density and Risk of Breast Cancer. *Asco Educational Book*. 2013; e57-e62.
18. Attam A, Kaur N, Saha S, Bhargava SK. Mammographic density as a risk factor for breast cancer in a low risk population. *Indian J Cancer*. 2008; 45:50-3.
19. O'Neill SC, Leventhal KG, Scarles M, Evans NC, Makariou E, Pien E, et al. Mammographic Breast Density as a Risk Factor for Breast Cancer: Awareness in a Recently Screened Clinical Sample. *Womens Health Issues* 2014; 24:e321-6.
20. Liu J, Liu PF, Li JN, Qing C, Ji Y, Hao XS, et al. Analysis of Mammographic Breast Density in a Group of Screening Chinese Women and Breast Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15:6411-4.
21. Tesic V, Kolaric B, Znaor A, Kuna SK, Brkljacic B. Mammographic Density and Estimation of Breast Cancer Risk in Intermediate Risk Population. *Breast J*. 2013; 19:71-8.
22. Razzaghi H, Troester MA, Gierach GL, Olshan AF, Yankaskas BC, Millikan RC. Mammographic density and breast cancer risk in White and African American Women. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 135:571-80.

Financiamiento

Este estudio fue financiado con fondos de la Pontificia Universidad Católica del Perú, DGI 2012-0141 "Herramienta para evaluar el riesgo de cáncer de mama en la población peruana a partir de la estimación de densidad mamaria en mamografías digitales" y con fondos de ONCOSALUD-AUNA.

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

Agradecimiento: Los autores de este artículo agradecen a Viviana Rea y a Priscila Valdiviezo por su valiosa contribución con este artículo.

Reporte de un caso de cáncer de mama bilateral sincrónico

A case report of bilateral breast cancer with synchronous

Sendy Montes¹, Jorge guerrero¹, Jaime Ponce², Richard Dyer³

RESUMEN	ABSTRACT
La presencia de un tumor maligno primario en cada mama es denominado cáncer de mama bilateral, el cual a su vez puede ser sincrónico o metacrónico dependiendo del tiempo de presentación de estas lesiones. El cáncer de mama bilateral sincrónico se refiere a los tumores primarios en ambas mamas que son diagnosticados simultáneamente o en un periodo menor de 3 ó 6 meses, mientras que en el metacrónico, las lesiones se suceden en un período mayor de 6 meses. Al igual que en el cáncer de mama unilateral, los exámenes de diagnóstico por imágenes, son los métodos ideales para su detección precoz, sin embargo todos ellos presentan variable sensibilidad y especificidad para el hallazgo de una segunda lesión primaria. El cáncer de mama sincrónico ofrece siempre dificultades para su diagnóstico; afortunadamente, es de presentación inusual, tiene una frecuencia de presentación entre el 1 a 2,5 % de los cánceres de mama. Presentamos el caso de una paciente de 70 años, asintomática, la cual en un examen de rutina fue diagnosticada de lesión neoplásica en la mama derecha; sin embargo, estudios posteriores mostraron otra lesión sospechosa de malignidad en la mama contralateral. Las lesiones de ambas mamas mostraron características histológicas similares (carcinoma ductal infiltrante) con extenso carcinoma <i>in situ</i>, sin embargo los resultados de la inmunohistoquímica de ambas resultó diferente. La mama derecha presentó receptores hormonales negativos, mientras que la lesión de la mama izquierda mostró receptores hormonales positivos.	The presence of a primary malignant tumor on each breast is called bilateral breast cancer, which can be synchronous or metachronous depending on the time to appearance of these lesions. The synchronous bilateral breast cancer refers to both primary breast tumors that are diagnosed simultaneously or in a shorter period of 3 or 6 months, while in the metachronous breast cancers, lesions appears in a period longer than 6 months. As in unilateral breast cancer, tests imaging, are the ideal methods for early detection; however, they all have variable sensitivity and specificity for the discovery of a second primary lesion. Synchronous breast cancer always presents difficulties for diagnosis; Fortunately, it is of unusual presentation with a frequency between 1 to 2.5% of all breast cancers. We report the case of a 70 years old patient, asymptomatic, which in a routine examination was diagnosed with a neoplastic lesion in the right breast; However, later studies showed another suspicious lesion of malignancy in the contralateral breast. The lesions of both breasts showed similar histologic features (infiltrating ductal carcinoma) with extensive <i>in situ</i> carcinoma, however the results of immunohistochemistry of both breasts was different. The right breast showed negative hormone receptors, whereas the lesion of the left breast showed positive hormone receptors.

Palabras clave: Cáncer de mama bilateral, diagnóstico precoz, Cáncer de mama sincrónico, cáncer de mama contralateral.

Keywords: Bilateral breast cancer, early diagnosis. Breast cancer, Synchronous breast cancer, Contralateral breast cancer.

Afiliaciones:

1, Departamento de Radiodiagnóstico, Oncosalud-AUNA. Lima, Perú.

2, Unidad de la mama, Oncosalud-AUNA. Lima, Perú.

3, Departamento de Patología, Oncosalud-AUNA. Lima, Perú.

Autor para correspondencia:

Sendy Montes

Departamento de Radiodiagnóstico. Oncosalud-AUNA.

Av. Guardia civil 571, San Borja. Lima 41- Perú

Teléfono: 511 5137900

E-mail: smontes@oncosalud.pe

Recibido el 9 de Diciembre de 2014

Aceptado para publicación el 26 de Diciembre de 2014

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico precoz mejora la supervivencia de las pacientes y su calidad de vida. Un diagnóstico precoz de cáncer de mama depende de un estudio muy detallado por imágenes. La mamografía es el mejor método de evaluación de imágenes para este propósito, sin embargo, como cualquier método de diagnóstico, la mamografía no es infalible y puede suceder que algunas lesiones malignas no sean detectadas, ya sea por las características propias de la lesión, por la capacidad del método para detectarla o por las características de la mama que podría enmascarar las lesiones. Con el propósito de mejorar la detección y evaluación de las lesiones mamarias se hace uso de otras técnicas como ultrasonido y resonancia magnética, lo cual puede explicar un incremento de la frecuencia de tumores de la mama contralateral en algunas series.^{1,2}

El riesgo de desarrollar un segundo cáncer de mama es de 2 a 6 veces mayor comparado al riesgo que tienen las mujeres sanas para desarrollar un primer cáncer de mama. Mientras la incidencia de cáncer de mama bilateral varía entre el 1,4 al 12%, el cáncer de mama bilateral sincrónico tiene una incidencia de 1 a 3%.^{1,2} La presentación del cáncer bilateral sincrónico, sus bases biológicas y su historia natural no están claramente definidos.^{1,2,3}

No todas las neoplasias se comportan de la misma manera a pesar de tener el mismo tipo histológico, por lo que en la actualidad el objetivo frente al cáncer de mama es tratar adecuadamente a la paciente. Si en una paciente con un tipo histológico de cáncer de mama existen diferentes respuestas al tratamiento, es obvio que en una paciente con 2 diferentes tipos de lesión, esto se convierte en un problema mucho más difícil de resolver. Es por lo

tanto importante determinar las características clínicas, patológicas, el genotipo del tumor primario y el contralateral para evaluar su pronóstico.

Resulta claro que no todas las pacientes con cáncer de mama presentan bilateralidad y mucho menos sincronidad, sin embargo este es un riesgo que existe y debemos tenerlo siempre en cuenta. Los factores de riesgo a tener en consideración son: cáncer de mama diagnosticado previamente, la edad al momento del diagnóstico del primer tumor, la supervivencia larga, el tipo histológico (Carcinoma lobulillar *in situ*).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer soltera de 70 años de edad, nuligesta, postmenopáusica con antecedentes familiares de cáncer de mama.

Con historia de nefrectomía derecha (hace 8 años por cáncer de riñón), histerectomía por miomas. Antecedente de hipertensión arterial controlada.

La paciente no mostró síntomas al examen clínico de rutina. Los estudios de mamografía y ecografía mamaria mostraron una lesión sospechosa confirmada histológicamente como carcinoma ductal *in situ*, siendo referida a Oncosalud para tratamiento especializado.

Al examen clínico se observó un nódulo sólido, periareolar, firme e indoloro, poco móvil, con leve adherencia inducida a piel, de 2 x 3 cm en el cuadrante superior externo de la mama derecha. En la mama izquierda, las regiones axilares y supraclaviculares de ambos lados fueron negativos (figura 1).

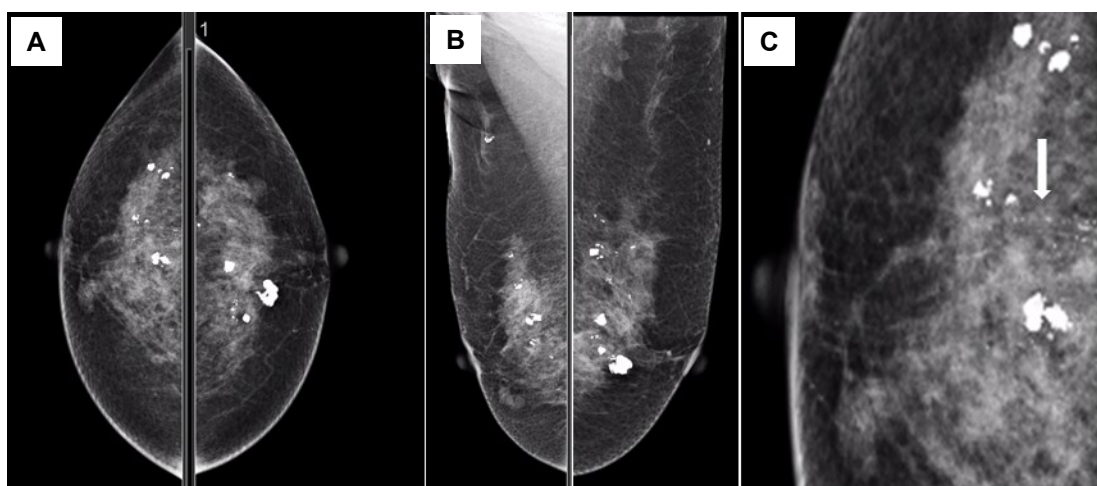


Figura 1. A. Mamas heterogéneas densas, presencia de gruesas calcificaciones. B. Presencia de calcificaciones sospechosas. C. Microcalcificaciones sospechosas a nivel retroareolar de la mama derecha.

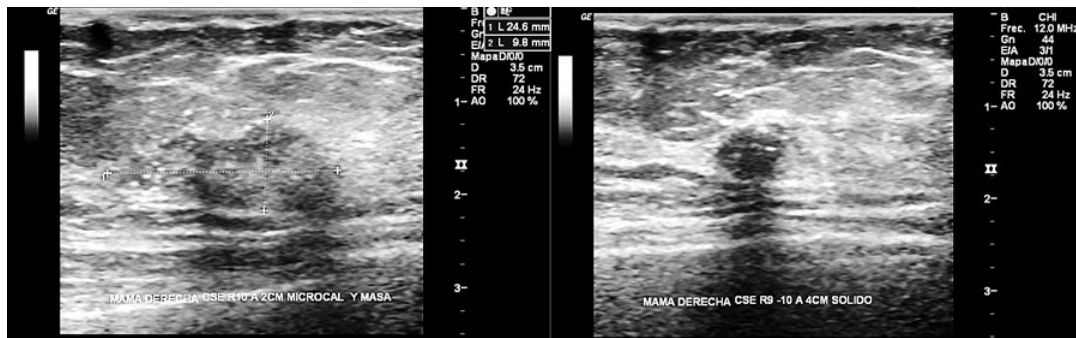


Figura 2. Mama derecha, zona hipoecogénica, de bordes irregulares, algo espiculados, que se asocian a múltiples microcalcificaciones en una extensión 24 por 10 mm en Radio X a 2 cm del pezón de la mama derecha, Radio X a 4 cm del pezón, se aprecia nódulo sólido, hipoecoico, con sombra acústica posterior de bordes irregulares de 7 mm, con calcificación en su interior, a descartar probable foco secundario.

La evaluación mamográfica describe mamas densas y microcalcificaciones de alta sospecha de NM en un área a 3.8 cm en cuadrante superior y externo de la mama derecha, hallazgo que al estudio ecográfico corresponde a zona hipoecogénica de 24 x 10 mm, con sombra acústica posterior, de bordes irregulares, parcial y heterogéneamente vascularizada al doppler, con múltiples microcalcificaciones, ubicada en radio X a 2 cm del pezón. Adyacente la lesión descrita se observa un nódulo sólido, de bordes irregulares, de 7 mm sospechoso de foco secundario (**figura 2**). Ambas mamas presentan pequeñas imágenes sugestivas de nódulos sólidos, de apariencia benigna. En la mama izquierda se observa gruesas calcificaciones a nivel de los radios IX y XII. Regiones axilares dentro de la normalidad (**figura 3**).

El estudio de resonancia solicitado como evaluación prequirúrgica confirma la lesión sospechosa de cáncer en el cuadrante superior externo de la mama derecha, en una extensión de 2 cm de longitud a 3.6 cm del pezón con una curva de captación lenta y descarta otras lesiones en esta mama; sin embargo también muestra en el cuadrante superior de la mama izquierda a 3.8 cm del pezón una lesión sólida, de contornos irregulares, de 1.9 cm de

diámetro, que capta de forma intensa la sustancia de contraste, sospechosa de malignidad (**figura 4**) por lo que se procede a realizar una ecografía de re evaluación (*second look*), en la cual se observa una imagen de apariencia sólida, de bordes definidos, de 17 mm, a nivel del cuadrante superior a 3 cm del pezón (**figura 5**).

Ubicada la lesión bajo guía ecográfica se realiza biopsia core (**figura 6**) cuyo resultado fue carcinoma ductal *in situ*, realizándose posteriormente una mastectomía bilateral, con biopsia de ganglio centinela, el cual resultó negativo para metástasis.

Los resultados de anatomía patológica indicaron en la mama derecha un carcinoma ductal infiltrante (NOS) de 3mm y extenso carcinoma *in situ* (95%), con calcificaciones distróficas y cancerización lobulillar. La lesión adyacente resultó un fibroadenoma involutivo con calcificación periférica. La inmunohistoquímica mostró receptores hormonales negativos, Her2: 2+ y Ki 67: 20%.

En la mama izquierda se presentó un carcinoma ductal infiltrante (NOS) de 6 mm asociado a extenso CDIS (70%). La inmunohistoquímica mostró receptores hormonales de intensidad moderada

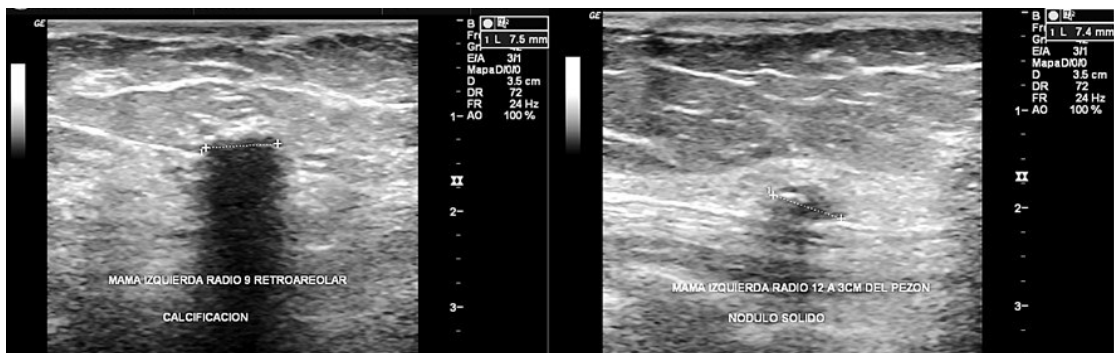


Figura 3. Gruesa calcificación, a nivel del Radio IX y XII, el cual produce sombra acústica. Hallazgos en relación a fibroadenomas involutivos. Múltiples nódulos sólidos de aspecto ecográfico benigno en ambas mamas. Regiones axilares libres.

(20%) , Her2: 2+ y Ki 67: 20%.

Ambas lesiones son de alto grado nuclear (grado histológico II (3/3/1)), tipo comedocarcinoma, cribiforme y no presentan invasión vascular, ni perineural, todos estos hallazgos fueron confirmados con revisión de láminas. Los ganglios axilares de ambos lados fueron negativos.

Durante la evaluación postoperatoria no se presentaron complicaciones.

Como tratamiento adyuvante recibió tres cursos de quimioterapia, adriamicina y ciclofosfamida (AC) más factor estimulante de colonias. Al tercer curso de tratamiento, presentó intolerancia y alteraciones hepáticas por lo que inicia paclitaxel, confer y complejo B. Después de 12 semanas, recibe anastrozol, calcio, vitamina D, ibandronato hasta la fecha (8meses).

Un año después del diagnóstico y tratamiento no hay indicios de recurrencia, ni progresión de la enfermedad.

DISCUSIÓN

El presente caso nos plantea varias situaciones que pueden presentarse en nuestra práctica diaria.

Se trata de una paciente con lesión evidente en una mama, si bien es cierto se refiere asintomática, es dudoso que una lesión de 2 cm no haya sido palpable por la paciente o por un médico durante su

evaluación, sin embargo no podemos negar que esta situación podría presentarse en una paciente con mamas densas, que para el clínico significa grumosos o nodulares al tacto y con una consistencia tisular elevada y que obviamente disminuye su certeza diagnóstica cuya sensibilidad desciende a un 48% .⁴

¿Qué se entiende como mamas densas para el radiólogo? Las mamas, como todos sabemos, son órganos glandulares envueltos en abundante tejido graso. En un estudio mamográfico la representación del tejido glandular es una variación de tonos grises claros o blanquecinos, mientras que la representación del tejido graso es una tonalidad muy oscura casi negra. Resulta fácil entonces entender que las mamas densas, aquellas que tienen abundante tejido glandular, para el radiólogo son aquellas mamas en las que predominan las manchas o imágenes grises claras o blanquecinas y aquellas mamas con escaso tejido glandular son predominantemente oscuras o casi negras.

En mamografía el cáncer se representa con una imagen gris o blanquecina; resulta sencillo entender que es más fácil encontrar un cáncer en una mama predominantemente grasa (casi negra, donde la lesión resalta fácilmente) que en una mama densa (predominantemente blanca donde está rodeada de muchas tonalidades blanquecinas semejantes).

En el caso de esta paciente a pesar de tener mamas densas, la mamografía reporta signos radiológicos característicos de lesión maligna en el

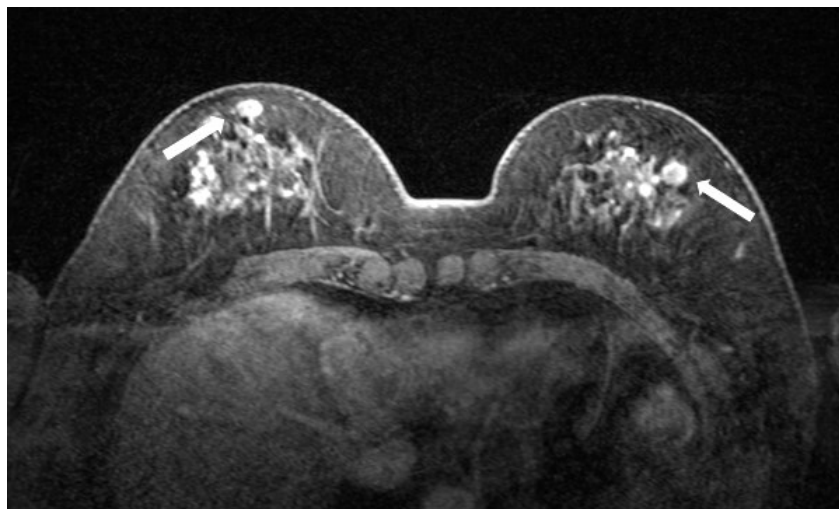


Figura 4. Mama derecha, en el cuadrante superior externo una lesión de contornos mal definidos de 2 cm de extensión, a nivel del radio X y radio XII, presenta una curva de captación lenta. Se descarta multicentricidad y multifocalidad. En la mama izquierda en el Radio XI y XII, se aprecia de lesión solida de contornos irregulares de 1.9 cm de longitud mayor, capta de forma intensa la sustancia de contraste y tiene características de malignidad.

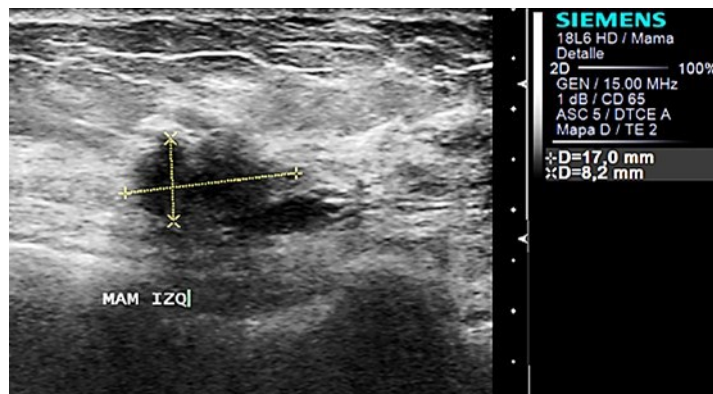


Figura 5. Ecografía de second look. Se observa una imagen de apariencia sólida, de bordes definidos, de 17 mm, a 3 cm del pezón .

lado derecho, hallazgo confirmado por ecografía donde también se muestran signos de malignidad. Esta situación brinda al médico radiólogo y al médico tratante una relativa tranquilidad, sin embargo no debemos olvidar que tanto la mamografía como el ultrasonido tienen posibilidad de falsos negativos, lo que podría llevarnos a diagnósticos insuficientes y obviamente tratamientos inadecuados. No es infrecuente que la elevada densidad del tejido fibroglandular mamario pueda enmascarar una lesión maligna, tal como sucedió en nuestra paciente en la que no se detectó la lesión de la mama izquierda. Esto puede ser debido a que las lesiones malignas no siempre tienen una apariencia típica, no se presentan como nódulos o no se acompañan de microcalcificaciones y cuando las hay, estas no siempre se agrupan de una manera típicamente maligna o no muestran las características típicas de malignidad.

En cuanto al ultrasonido no siempre las lesiones sólidas, tienen baja ecogenicidad, bordes irregulares, sombra acústica posterior y vascularidad heterogénea, características típicas de lesión maligna, por lo que algunas lesiones pueden pasar como estructuras normales y llevar a un error diagnóstico.

Como podemos deducir no existen métodos de diagnóstico por imágenes infalibles por lo que es muy importante que el radiólogo tenga un adecuado criterio oncológico global que incluya en conocimiento clínico de la enfermedad, de las diferentes formas de presentación de imágenes del cáncer de mama y del adecuado uso de las diferentes modalidades de imágenes para su diagnóstico.

Es importante no olvidar nunca la posibilidad de bilateralidad y multicentricidad de la lesión, sobre todo en aquellas pacientes con riesgo, como el caso de nuestra paciente, nuligesta y con antecedentes familiares.

Leis y col. (1988)⁵ demostraron que el 12,5% de

pacientes con cáncer de mama presenta un segundo primario en la mama contralateral y el 9.8% presentan lesiones premalignas, es decir que algo más del 20% de las mujeres con cáncer de mama presentarán otro cáncer o lesión premaligna en la mama contralateral.

Otro factor de riesgo para desarrollar bilateralidad es el tipo histológico, así pues los tumores poco diferenciados o dediferenciados, representan un peor factor de riesgo para la presentación de un segundo primario o de lesión multicéntrica.^{5,6}

Algunos autores como Senofsky y col. (1986)⁷ y Rogozińska-Szczepka y col. (2004)⁸, demostraron que la cirugía conservadora en pacientes con cáncer de mama bilateral tiene mayores beneficios psicosociales y en la vida sexual de las pacientes. Demostraron también que la tasa de recurrencia es la misma en paciente con cirugía conservadora que con mastectomía radical modificada, ambas circunstancias se basan en un buen diagnóstico precoz y confiable de bilateralidad y permiten a su vez una buena planificación quirúrgica.

Es en este contexto, que la resonancia magnética (RM), otro método de diagnóstico por imágenes es utilizado en la evaluación del cáncer de mama, ya que por su elevada sensibilidad permite detectar lesiones satélites en la misma mama y/o otras lesiones en la otra mama como en nuestro caso.

La lesión inicial de la mama es denominada como lesión dominante. Según Sánchez y col.⁹ las lesiones dominantes son clínicamente palpables en mucho mayor proporción que las lesiones no dominantes (47.6% y sólo 9.5%) igualmente son visualizadas por mamografía en mucho mayor proporción (90%). En nuestro caso, el estudio de resonancia magnética fue determinante en el hallazgo de la lesión de la mama izquierda, lo cual, demuestra claramente su utilidad en el manejo de la paciente.



Figura 6. Biopsia core. **A.** Mama derecha. **B.** Mama izquierda

Sin embargo algunos de los inconvenientes de usar la resonancia magnética en la evaluación preoperatoria del cáncer de mama son su elevado costo, su aún poca disponibilidad en el mercado, lo cual retrasa el tratamiento; el más importante es su baja especificidad, lo que lleva a cirugías amplias y muchas veces innecesarias.

Liberman y col.¹⁰ revisaron 223 resonancias magnéticas, encontrando lesiones en la mama contralateral en 72 pacientes, de las cuales en 12 pacientes fueron malignas no detectadas en mamografía. Lo que correspondió a un 5 % del total.

A pesar del muy discutido uso de la RM en el protocolo de evaluación preoperatoria Horvath y col.¹¹ demostraron una mejor estadificación radiológica, una cirugía única con márgenes libres en el 95% evitando reintervenciones y menos casos de enfermedad residual.

La resonancia magnética en nuestra paciente describió una lesión sospechosa en la mama izquierda por lo que se realizó una ecografía de reevaluación (*second look*), con las coordenadas determinadas por la resonancia de mama, se localizó la posible lesión y bajo guía ecográfica se realizó una biopsia core.

Este método de ecografía de reevaluación después de resonancia ha demostrado largamente su utilidad en la evaluación del cáncer de mama y según algunos autores como Latrenta y col.¹² permiten identificar lesiones antes no detectadas entre un 20 a 46% de las cuales, según las distintas series, hasta el 43% son lesiones malignas.¹³

Las lesiones visualizadas por ecografía de reevaluación, permitieron realizar además la biopsia core guiada. Lo que es más barato, cómodo y rápido en relación a la biopsia por resonancia magnética.¹²⁻¹⁵

El tamaño de la lesión o sus otras características morfológicas ya sean radiológicas, ecográficas, doppler o de resonancia magnética no permiten predecir el tipo histológico de la lesión y menos su

comportamiento inmunohistoquímico.

En nuestra paciente el mayor volumen tumoral en ambas mamas correspondió al carcinoma ductal *in situ*, en el lado derecho de 20 mm con un carcinoma infiltrante de 3 mm y en el izquierdo de 17 mm con un carcinoma infiltrante de 6 mm, de mayor extensión a pesar de tratarse de una lesión de menor tamaño, obviamente el valor pronóstico radica en la extensión del carcinoma infiltrante y no por el tamaño de la lesión *in situ*.

Nuestro caso es pues un cáncer de mama sincrónico, porque el hallazgo de la segunda lesión en la mama contralateral se realizó en las primeras dos semanas.

El cáncer de mama bilateral más frecuente es el metacrónico que se presenta entre el 60,5 y 84,8% de los casos, en comparación al sincrónico que cuya frecuencia es de 15,2 a 39,5%.^{16,17}

Cuando el diagnóstico patológico de la primera lesión es semejante al de la segunda lesión se dice que hay concordancia histológica. Según Sánchez y col.⁹ en el 72 a 88% de los casos de cáncer de mama bilateral sincrónico se observa concordancia histológica, y es más frecuente en mujeres jóvenes.

En nuestro caso si bien es cierto que hay concordancia histológica, como en la mayoría de los casos, también es cierto que se trata de una mujer añosa en quienes según algunos autores la bilateralidad y la concordancia son menos frecuentes.

El factor más importante para el desarrollo de cáncer de mama bilateral contralateral es la edad en la cual es diagnosticado, es decir es mucho más frecuente en mujeres jóvenes.^{4,9} Ipiña y col.¹⁸ demostraron que las pacientes de 30 a 39 años tuvieron un riesgo de 15-25 veces más para desarrollar bilateralidad en comparación con las pacientes 50-59 que tienen 2,5 veces más que las pacientes mayores de 60 años.

Tal como lo describe Kolb y col.⁴ otros factores de

riesgo en la paciente, como la nuliparidad y el antecedente familiar por vía materna, influyeron clínicamente para sospechar la bilateralidad, por lo que se solicitó un estudio de resonancia magnética.

Según Murphy y col.¹⁹ la ubicación de la lesión contralateral suele ser en los cuadrantes superiores, dando apariencia de imagen en espejo, lo que también se observó en nuestro caso; sin embargo, este hallazgo suele verse en todo cáncer de mama y se debe a que, es en los cuadrantes superiores, donde se encuentra el mayor volumen de tejido fibroglandular de la mama, por lo tanto es allí donde con mayor frecuencia asienta en cáncer de mama. Asimismo describe características radiológicas semejantes en ambas mamas, pero en nuestra paciente esta semejanza radiológica no sucedió, por el contrario la segunda lesión no fue observada en la mamografía, ni en el ultrasonido inicial.

El cáncer de mama bilateral se muestra en un mayor porcentaje como nódulo espiculado en el 35% de los casos y en segundo lugar como nódulo espiculado asociado a microcalcificaciones en un 20%, la similitud de apariencia radiológica en ambas lesiones es de sólo un 22% de los casos.¹⁹

En nuestro caso la lesión de la mama derecha se presentó como nódulo sólido irregular y espiculado asociado a microcalcificaciones como la mayoría reportada en la literatura e inicialmente sin representación radiológica en mama izquierda; sin embargo luego de la resonancia si hubo una adecuada correlación morfológica con el ultrasonido.

Respecto al tamaño tumoral al momento del diagnóstico de las lesiones sincrónicas, la literatura describe que es de 1,9 a 2,3 cm para la lesión dominante y de 1,7 a 2 cm en la segunda lesión hallazgo que coincide con nuestro caso que fue de 2 cm en mama derecha y 1,9 cm en la mama izquierda, obviamente el hecho de diagnósticos iniciales con lesiones tan grandes, se debe a que por tratarse con mucha frecuencia de mamas densas, difíciles de palpar y de observar en los métodos de diagnóstico por imágenes las lesiones pasan desapercibidas y son detectadas cuando han alcanzado un tamaño bastante regular.

La inmunohistoquímica realizada en las dos lesiones fue diferente, la mama derecha presento receptores estrogénicos negativos y la mama izquierda receptores estrogénicos positivos, este hecho en contra de lo observado en otro artículo de cáncer de mama bilateral y sincrónico donde describe que el 81% de las lesiones observadas tuvieron ER positivos,⁹ para explicar tal diferencia no tenemos suficiente experiencia en la actualidad.

El cáncer de mama es una enfermedad crónica que puede ser entre 12 y 20 % bilateral. La bilateralidad

puede ser sincrónica y metacrónica, siendo la metacrónica más frecuente.

Un buen especialista debe estar consciente de la bilateralidad y sospecharla sobre todo en aquellas pacientes con historia de algún factor de riesgo.

CONCLUSIONES

La mamografía es el mejor método por imágenes para el diagnóstico precoz del cáncer de mama pero no es infalible. Existen otras herramientas diagnósticas que ayudan al radiólogo para hacer un adecuado estudio de la mama, como son el ultrasonido y en algunos casos la resonancia magnética y que deben ser utilizados en especial en aquellas pacientes que presentan algún riesgo de bilateralidad.

La combinación de resonancia magnética y ecografía de reevaluación son una excelente herramienta para diagnóstico de multicentricidad y bilateralidad, permitiendo incluso biopsias guiadas de la posible lesión, con la gran ventaja de la rapidez, comodidad y bajo costo para la paciente.

Frente a sospecha de bilateralidad, las zonas de la mama más afectadas suelen ser los cuadrantes superiores.

Las mamas clínica y radiológicamente densas son más difíciles de evaluar y pueden enmascarar una lesión incluso de tamaño regular (1 a 2 cm); por lo que el especialista debe hacer un mayor y mejor esfuerzo de búsqueda de lesiones tanto en la mamografía, como en el ultrasonido, para evitar resultados falsos negativos.

Los factores de riesgo más importantes para sospechar bilateralidad son la edad de presentación en gente menor de 40 años, el antecedente familiar vía materna de cáncer de mama, el tipo histológico, sin embargo los otros factores de riesgo como la nuliparidad, la ingesta de hormonas no dejan de tener importancia.

Desde el punto de vista radiológico la lesión inicial o dominante de una mama no tiene que ser necesariamente igual a la lesión de la mama contralateral, es decir podría tener apariencia radiológica de lesión benigna e incluso pasar desapercibida por alguno de los métodos radiológicos.

Del mismo modo desde el punto de vista del patólogo las lesiones controlaterales no necesariamente deben tener el mismo tipo histológico que la lesión inicial.

Un adecuado estudio por imágenes de la mama es la garantía para un buen tratamiento médico y una cirugía cada vez más conservadora que le permita

a la paciente no sólo la salvar su vida, sino también asegurar una Buena calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Kheirleiseid EA, Jumustafa H, Miller N, Curran C, Sweeney K, Malone C, et al. Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 126:131-40.
2. Hartman M, Czene K, Reilly M, Adolfsson J, Bergh J, Adami H-O, et al. Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25:4210-6.
3. Schmid SM, Pfefferkorn C, Myrick ME, Viehl CT, Obermann E, Schötzau A, et al. Prognosis of early-stage synchronous bilateral invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37:623-8.
4. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002; 225:165-75.
5. Leis HP, Green FL, Hilfer SE. Simultaneous primary cancer in the other breast. *Breast Dis.* 1988; 1:83-96.
6. El Hanchi Z, Berrada R, Fadli A, Ferhati D, Brahmi R, Baydada A et al. Bilateral breast cancer. Incidence and risk factors. *Gynecol Obstet Fertil.* 2004; 32:128-34.
7. Senofsky GM, Wanebo HJ, Wilhelm MC, Pope TL Jr, Fechner RE, Broaddus W, et al. Has monitoring of the contralateral breast improved the prognosis in patient treated for primary breast cancer?. *Cancer.* 1986; 57:597-602.
8. Rogozińska-Szczepka J, Utracka-Hutka B, Grzybowska E, Maka B, Nowicka E, Smok-Ragankiewicz A, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations as prognostic factors in bilateral breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2004; 15:1373-6.
9. Sánchez C, Acevedo F, Petric M, Domínguez F, León A, Razmilic D, et al. Características Clínico-patológicas y Sobrevida de Pacientes con Cáncer de Mama Bilateral Sincrónico. *Rev. Chil. Radiol.* 2014; 66: 236-240.
10. Liberman L, Morris EA, Kim CM, Kaplan JB, Abramson AF, Menell JH, et al. MR imaging findings in the contralateral breast of women with recently diagnosed breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2003; 180:333-41.
11. Horvath E, Galleguillos MC, Maldonado P, Fernández M, Sañudo M, Tiscornia P, et al. Resonancia magnética mamaria preoperatoria - la gran polémica. *Rev. Chil. Radiol.* 2014; 66: 236-240.
12. LaTrenta LR, Menell JH, Morris EA, Abramson AF, Dershaw DD, Liberman L. Breast lesions detected with MR imaging: utility and histopathologic importance of identification with US. *Radiology.* 2003 Jun; 227:856-61.
13. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L, et al. MRI Evaluation of the Contralateral Breast in Women with Recently Diagnosed Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2007; 356:1295-303.
14. Abe H, Schmidt RA, Shah RN, Shimauchi A, Kulkarni K, Sennett CA, et al. MR-Directed ("Second-Look") Ultrasound Examination for Breast Lesions Detected Initially on MRI: MR and Sonographic Findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194:370-7.
15. Meissnitzer M, Dershaw DD, Lee CH, Morris EA, et al. Targeted Ultrasound of the Breast in Women With Abnormal MRI Findings for Whom Biopsy Has Been Recommended. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193:1025-9.
16. Gogas J, Markopoulou CH, Skandalakis P, Gogas H. Bilateral breast cancer. *Am Surg.* 1993; 59:733-5.
17. Gülay H, Hamaloğlu E, Bulut O, Göksel HA. Bilateral breast carcinoma: 28 years' experience. *World J Surg.* 1990; 14:529-534.
18. Ipiña JM, Gonzalez E, Noelia C, Armanasco E, Azar ME, Montoya D, et al. Cáncer de mama bilateral. *Rev argent mas-*

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

Oncocitoma renal gigante: Reporte de un caso

Giant renal oncocytoma : A case report in Peru

Daniela Moscol¹, Luis Taxa², Jorge Aguilar¹, Jorge Guerrero¹

RESUMEN

El oncocitoma renal es una tumoración benigna del riñón presentándose en el 5% de todos los tumores que se originan en este órgano y suele confundirse con tumores malignos de riñón, porque comparten similitudes radiológicas. En este reporte presentamos el caso de una paciente de 55 años que presentó al examen ecográfico una imagen sugestiva de un tumor renal de ubicación retroperitoneal. Los posteriores estudios de imágenes mostraron un oncocitoma renal vs una neoplasia maligna de riñón, la que el examen de anatomía patológica correspondió a un oncocitoma renal.

ABSTRACT

Renal oncocytoma is a benign tumor of the kidney presenting in 5% of all tumors that originate in this organ and is often confused with malignant kidney tumors because they share radiological similarities. In this report we present the case of a 55 year old female patient who presented an image of ultrasound examination suggestive of a renal tumor of retroperitoneal location. Subsequent imaging studies showed renal oncocytoma vs malignancy kidney retroperitoneal location, described as renal oncocytoma in the anatomopathological evaluation.

Palabras clave: *Oncocitoma renal, Carcinoma del riñón, Masa renal.*

Keywords: *Renal oncocytoma, Renal cell carcinoma, Renal mass.*

Afiliaciones:

1, Departamento de Radiología-Oncosalud Auna
2, Departamento de Patología-Oncosalud Auna

Autor para correspondencia:

Daniela Moscol
Radiología-Oncosalud AUNA
Av. Guardia Civil 571, San Borja
Teléfono: 511 998840719
E-mail: dmoscolyabar@gmail.com

Recibido el 15 de Setiembre de 2014

Aceptado para publicación el 12 de Diciembre de 2014

INTRODUCCIÓN

Los tumores sólidos renales comprenden un conjunto heterogéneo de patologías tanto benignas como malignas, cada una con diferente comportamiento evolutivo. Dentro de las neoplasias malignas, el tumor de células renales es el tipo más frecuente en adultos y debe ser la primera posibilidad diagnóstica que debe considerarse ante la evidencia de cualquier masa sólida renal.¹

Los tumores benignos renales, a su vez, comprenden un grupo de patologías diversas, siendo el oncocitoma el segundo en frecuencia después del angiomiolipoma.^{1,2}

El oncocitoma renal tiene una incidencia de 5 % del total de neoplasias del riñón. Se presenta de forma esporádica con mayor frecuencia en varones entre los 60 y 70 años, usualmente de presentación asintomática.¹⁻³

El crecimiento de esta neoplasia es lenta, siendo el resultado de una metaplasia que surge de las

células epiteliales que tapizan los túbulos colectores renales. Pueden presentar características de multifocalidad, bilateralidad y pueden coexistir en un 10% con carcinoma de células renales. Son tumores grandes esféricos, llegan a tener un diámetro promedio de 7 cm, caracterizados por presentar una superficie marrón caoba, una pseudocápsula, observándose en un 54% de los casos una cicatriz radial central si los tumores son mayores a 5 cm de diámetro.

Las características radiológicas del oncocitoma renal la hacen indistinguible del carcinoma renal, especialmente cuando la lesión es pequeña. Puesto que cuando tienen este tamaño son redondeados, isodensos con el parénquima renal y muestran un realce homogéneo con el medio de contraste, no distinguible del carcinoma renal pequeño.

En este artículo presentamos el caso de una paciente que acudió por despistaje al departamento de Radiología de Oncosalud-Auna que presentó una imagen renal sospechosa de malignidad en el estudio ecográfico de inicio.

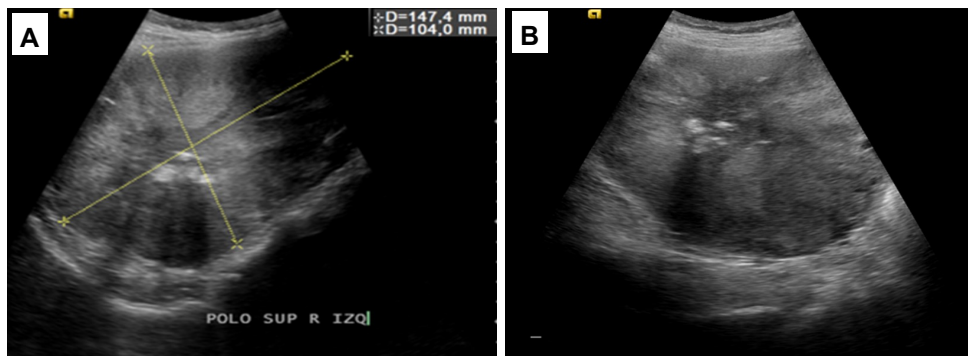


Figura 1. Ecografía que muestra masa en el polo superior del riñón izquierdo. **A.** Lesión hipocogénica de contornos lobulados de 147 x 104 mm en su diámetro mayor. **B.** Se observa con mayor precisión un área central de menor ecogenidad en relación a cicatriz radial asociado a calcificaciones gruesas.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 55 años que se sometió a despistaje de cáncer, sin antecedentes patológicos de importancia. El examen físico y estudios de laboratorio fueron normales; sin embargo, la ecografía abdominal evidenció hallazgos sugestivos de tumor renal que ocupa los dos tercios superiores del riñón izquierdo (**figura 1**). Asimismo se realizó un estudio radiográfico del abdomen en la que observa una masa retroperitoneal, que condiciona desplazamiento del colon descendente.

En el estudio tomográfico espiral multicorte multifásico del abdomen completo, se observan las características morfológicas que caracterizan al oncocitoma renal, destacando una gran masa

lobulada hiperdensa, con un área central hipodensa sugestiva de cicatriz radial y calcificaciones gruesas en su interior, sin compromiso del espacio peri renal ni de la vía excretora (**figuras 2 y 3**).

Estos hallazgos radiológicos permiten tener una gama reducida de diagnósticos diferenciales, planteándose la posibilidad de oncocitoma renal vs carcinoma renal.

Posteriormente, la paciente fue intervenida quirúrgicamente, realizándose una nefrectomía radical izquierda. El estudio histopatológico de la tumoración extirpada que además incluyeron técnicas de inmunohistoquímica, estableció el diagnóstico definitivo de oncocitoma renal (**figura 4**).

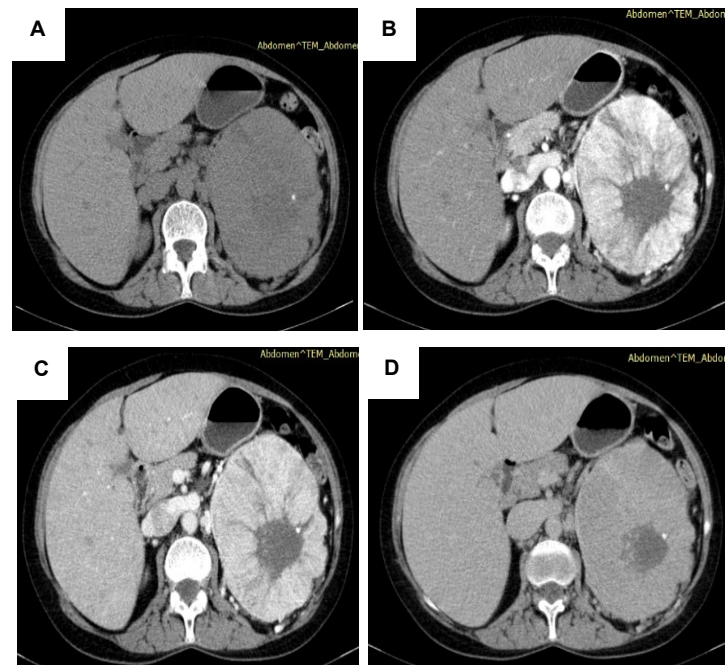


Figura 2. Estudio dinámico de Tomografía espiral multicortes del abdomen en cortes axiales. **A.** TAC sin contraste, se observa una tumoración dependiente del riñón izquierdo, lobulada, asociada a una calcificación gruesa. **B.** Fase arterial, muestra, hipercaptación de la masa renal con un área hipodensa central sugestiva de necrosis o cicatriz radial. **C y D.** Fase venosa y tardía, se puede diferenciar el wash out observado en la última fase.



Figura 3. Tomografía espiral multicorte en el que se observa una gran masa retroperitoneal izquierda que desplaza el colon descendente. **A y B.** reconstrucción coronal y **C.** reconstrucción sagital.

DISCUSIÓN

En la mayoría de ocasiones, el oncocitoma renal cursa de manera asintomática, iniciándose el procedimiento diagnóstico al descubrirse una masa renal al realizarse una prueba de imagen por otros motivos, como ha ocurrido en el presente caso clínico.

Histológicamente, las células tumorales llamadas oncocitos pueden agruparse formando nidos compactos, caracterizadas por presentar un núcleo central y un citoplasma amplio, eosinófilo y de aspecto granular. La distinción entre oncocitoma renal y determinados tipos de carcinoma renal cuyas células exhiben también un citoplasma granular no siempre es fácil por criterios exclusivamente morfológicos, pudiéndose recurrir a técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas para ayudar a establecer el diagnóstico definitivo.

A pesar de ser una lesión benigna tenemos que tener en cuenta que puede coexistir con un carcinoma de células renales, presentando muchas similitudes microscópicas con el carcinoma de células cromóforas y se ha sugerido que podrían compartir un mismo origen celular.

Con el uso generalizado de las técnicas de imágenes y, particularmente de la ecografía, cada vez son más las veces que se descubre incidentalmente una masa renal sólida que cursa sin sintomatología clínica. El primer diagnóstico a considerar ante esta situación debe ser el carcinoma renal debido a su frecuencia y a las implicaciones pronósticas que lleva asociadas.

Se debe tener en cuenta el tamaño del tumor, pues este puede ayudar a establecer a priori la probabilidad de benignidad o malignidad, siendo un

tercio de las masas menores de 4 cm benignas, mientras que los tumores malignos representan el 90% de todas las masas renales cuando el tamaño es superior. Sin embargo, el diagnóstico diferencial preoperatorio entre el oncocitoma renal y el carcinoma es muy difícil, debido a esto se recurre siempre al estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica para establecer el diagnóstico definitivo.

Ecográficamente se caracteriza por presentar una imagen hipocogénica bien definida con un centro de menor ecogenicidad debido a la presencia de la cicatriz radial. En estudios radiográficos observaremos una masa que desplaza el colon ascendente o descendente, dependiendo del tamaño y localización de la lesión, y en la angiografía un patrón característico pero no específico es el signo de la rueda de carreta, el cual se debe a la vascularización radial.

En la tomografía sin contraste, muestra una lesión sólida bien definida, homogénea, mientras que en el estudio contrastado trifásico, en la fase arterial se presentará como una masa hiperdensa y homogénea con disposición radial en algunos casos y marcada zona hipodensa central, mientras que en la fase tardía se observará un lavado parcial. En algunos casos presenta un área central de menor densidad correspondiente a la cicatriz radial, siendo muy difícil de diferenciar de la necrosis central que presenta el carcinoma renal. También tenemos que tener en cuenta algunos signos radiológicos que nos hablan de malignidad, entre los más importantes: infiltración de la grasa perirrenal, compromiso del sistema colector o de las estructuras vasculares, presencia de adenopatías o metástasis⁴⁻⁷.

Davidson y sus colaboradores propusieron la hipótesis de que el carcinoma y el oncocitoma renal se podían diferenciar con estudios tomográficos, y que las diferencias se harían mas evidentes a

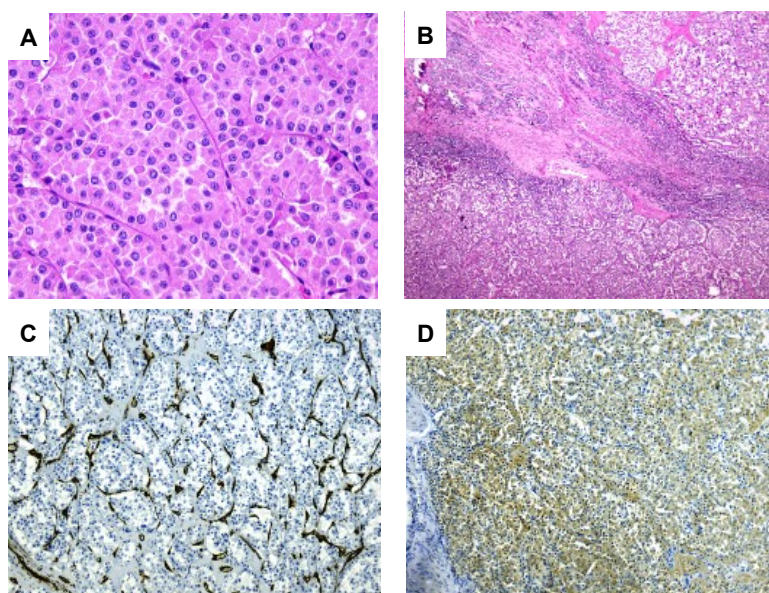


Figura 4. **A.** Nidos de células poliédricas con núcleo central, regular, sin mitosis y citoplasma granular eosinofílico intenso, típico de oncocitoma renal (H&E, 250X) **B.** Nidos de células oncocíticas separadas entre sí por un estroma laxo, delicado y rodeado por un área de tejido conectivo cicatricial central, característico del oncocitoma. **C.** Vimentina negativa en las células oncocíticas (contrariamente a lo que se aprecia en el carcinoma), solo se observa positividad intersticial. **D.** Cd117 positivo en las células oncocíticas con tinción citoplasmática.

mayor tamaño del tumor. Teniendo en cuenta ciertos criterios radiológicos considerados predictores para el oncocitoma como: captación homogénea del contraste, márgenes definidos, área central estrellada de menor atenuación. Usando estos criterios compararon 53 casos de ON y 63 de CCR. Un 33% de ON mayores de 3 cm fueron incorrectamente diagnosticados de CCR y un 16% de CCR mayores de 3 cm falsamente diagnosticados de ON. Los resultados fueron aún peores en lesiones pequeñas. Llegando a la conclusión de que los criterios utilizados son malos predictores para diferenciar entre ambas patologías, independientemente del tamaño del tumor⁸.

En estudios de resonancia magnética tiene una apariencia muy variable e inespecífica. Son típicamente masas esféricas bien definidas. En relación con la corteza renal, tienen una intensidad de baja señal en las imágenes potenciadas en T1 en aproximadamente 70% de los casos y una mayor intensidad de señal en las secuencias T2 en hasta el 67%. La cicatriz central (cuando está presente) puede ser visto como un área estrellada de baja intensidad de señal en T1 y T2. Puede observarse una capsula hipointensa bien definida que rodea al tumor en casi la mitad de los oncocitomas renales. Sin embargo la presencia de una pseudocapsula no es específica y se puede ver en un 60% de CCR. La cicatriz central puede mostrar realce tardío tras la administración de contraste paramagnético (gadolinio) excluyéndose en estos casos la necrosis característica de los carcinomas renales, sin embargo no hay características que nos ayuden a

distinguir de forma fiable ambas patologías.⁹⁻¹⁰

Los principales diagnósticos diferenciales benignos y malignos incluyen:

El carcinoma de células renales (CCR): Es la neoplasia renal más frecuente, por lo que se debe considerar como principal diagnóstico diferencial. Si encontramos una lesión renal sólida en el estudio ecográfico o una lesión sólida captadora de contraste en la tomografía computarizada o en la resonancia magnética, debe ser considerada como maligna hasta que se demuestre lo contrario. Dentro de las características radiológicas del CCR se pueden observar áreas de necrosis o cambios quísticos internos y calcificaciones en aproximadamente un 15% de los casos, siendo el realce en la fase corticomedular tanto en la TC como en la RM, la característica principal.¹¹ Todos estos hallazgos no son usuales en el oncocitoma. La trombosis de la vena renal o cava inferior, la invasión de los planos grasos adyacentes y adenopatías secundarias no se observan en oncocitoma.

Las metástasis renales suelen ser lesiones sólidas, múltiples, bilaterales y pueden simular un carcinoma renal. En la tomografía se observan como múltiples pequeñas masas, de baja densidad, localizadas generalmente dentro del parénquima, pudiendo condicionar deformidad del contorno renal o de la cápsula.¹¹ El antecedente oncológico en otra localización es lo más importante para realizar el diagnóstico diferencial.

El Angiomiolipoma renal es un tumor benigno compuesto por tejido graso, músculo liso y vasos sanguíneos. Puede ser una lesión única o múltiple, uni o bilateral.¹² La observación de grasa dentro de una masa renal es útil para realizar el diagnóstico radiológico. En el estudio tomográfico, presenta contornos definidos, hipodenso, de localización cortical, con focos de densidad grasa en su interior (-30 a -100 HU). Si el componente graso es escaso, es mejor realizar una RM, usando secuencias eco-gradiente T1 en fase y fuera de fase, en donde se observará la pérdida de señal en el interior de la lesión, en la zona donde se localiza la grasa.¹³

El Linfoma renal puede ser primario o secundario, siendo éste último el más frecuente. En el secundario se observan masas renales sólidas bilaterales, que infiltran el riñón a través del seno renal o presenta un incremento en el tamaño renal. El linfoma primario se presenta como tumores grandes solitarios que se extienden hacia el espacio peri renal y retroperitoneo, a diferencia del oncocitoma que no compromete estas estructuras. Se trata de un tumor hipovascular, lo cual lo diferencia de otras patologías como el oncocitoma y CCR. El estudio tomográfico trifásico renal es fundamental, siendo la fase nefrográfica la más importante para el diagnóstico de un tumor hipovascular como es en este caso. La fase corticomedular nos sirve para diferenciar ambas patologías, ya que el CCR de células claras es hipervascular y se visualiza en esta fase.¹⁴

El Pseudotumor inflamatorio de riñón (PIR) es una enfermedad benigna, caracterizada por contener miofibroblastos proliferantes, fibroblastos, histiocitos y células plasmáticas.¹⁵ La clínica de estos pacientes es usualmente inespecífica. La etiología es desconocida sin embargo la lesión es considerada secundaria a un proceso inflamatorio post infeccioso. Las características radiológicas incluyen una masa renal de tamaño y contenido variable, de contornos definidos o incluso puede tener un comportamiento infiltrativo. En el estudio tomográfico con contraste puede observarse una densidad variable, esto puede estar en relación a los diversos grados de fibrosis que se producen durante el proceso inflamatorio. Cuando estas lesiones son infiltrantes se pueden definir mejor con RM. Además, el patrón de realce del IPT se caracteriza por ser tardío, debido al componente fibrótico de la lesión.¹⁶ El antecedente y manifestaciones clínicas de infección urinaria del paciente permiten hacer el diagnóstico diferencial, ya que el oncocitoma no está asociado a procesos infecciosos, así mismo la captación tardía de contraste no es característico de oncocitoma.

CONCLUSIONES

El Oncocitoma renal tiene una naturaleza benigna, que puede ser metacrónica, comprometer ambos

riñones y también estar asociado a CCR. Radiológicamente, no es posible distinguirlo con certeza del carcinoma de células renales, sobre todo cuando son pequeños, por lo que debe sugerirse la posibilidad de oncocitoma, cuando existan tumores renales que presenten cicatriz central, ausencia de necrosis, sin infiltración ganglionar ni de los planos grasos adyacentes. Por esta razón el tratamiento es similar a la del resto de neoplasias sólidas renales, consistiendo en nefrectomía parcial o radical, y así establecer un diagnóstico definitivo histológico.

REFERENCIAS

- Bernáldez P, Iriborreu M, Rodríguez ML, et al. Manifestaciones radiológicas típicas y atípicas del oncocitoma renal. *Radiología* 2001;43:403-408.
- Dechet CB, Bostwick DG, Blute ML. Renal oncocytoma: multifocality, bilateralism, metachronous tumor development and coexistent renal cell carcinoma. *J Urol*. 1999;162:40-2.
- Prasad SR, Surabhi VR, Menias CO, et al. Benign renal neoplasms in adults: cross-sectional imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:158-64.
- Kim JI, Cho JY, Moon KC, et al. Segmental enhancement inversion at biphasic multidetector CT: characteristic finding of small renal oncocytoma. *Radiology* 2009;252:441-8.
- Dyer RB, Chen MY, Zagoria RJ. Classic signs in uroradiology. *Radiographics* 2004;24(S1):S247-80.
- Pedrosa I, Sun MR, Spencer M, et al. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics* 2008;28:985-1003.
- De la Cruz Burgos R1, Martel Villagrán J. Renal oncocytoma. undamental radiologic manifestations and enhancement patterns in tri-phase helical CT. *Radiología*. 2007;49:109-14.
- Davidson AJ, Hayes WS, Hartman DS, McCarthy WF, Davis CJ Jr. Renal oncocytoma and carcinoma: failure of differentiation with CT. *Radiology* 1993;186:693-6.
- Rosenkrantz AB1, Hindman N, Fitzgerald EF, Niver BE, Melamed J, Babb JS. MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:W421-7.
- Cornelis F, Lasserre AS, Tourdias T, Deminière C, Ferrière JM, Le Bras Y, Grenier N. Combined late gadolinium-enhanced and double-echo chemical-shift MRI help to differentiate renal oncocytomas with high central T2 signal intensity from renal cell carcinomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 ;200:830-8.
- Bazan F, Busto M. Radiología del carcinoma renal. *Radiología*. En prensa. 2013.
- Fernández J, Zuluaga A, Valle F. Caracterización por la imagen de las masas renales: Atlas por la imagen. *Actas Urol Esp*. 2009; 33: 482-498.
- Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*. 2005;236:441-50.
- Ganeshan D, Iyer R, Devine C, Bhosale P, Paulson E. Imaging of primary and secondary renal lymphoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2013; 201:W712-9.
- Park SB, Cho KS, Kim JK, Lee JH, Jeong AK, Kwon WJ, et al. Inflammatory pseudotumor (myoblastic tumor) of the genitourinary tract. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:1255-62.
- Bildirici K, Dönmez T, Gürlek E. Inflammatory pseudotumor of the kidney. *Int Urol Nephrol*. 2004; 36:141-3.

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

Cáncer de próstata: Conceptos biomoleculares

Prostate cancer: Biomolecular concepts

Fernando Salas¹, Fanny Via Y Rada¹, Alejandro Kobashigawa¹, Cesar Torres², Pilar Milla³, Gloria Huarcaya², Carlos Aliaga¹

RESUMEN

El estudio de los perfiles de expresión genética y la precisión de la detección las diferentes mutaciones conductoras, polimorfismos y cambios epigenéticos que contribuyen a diversas alteraciones estructurales o funcionales del receptor androgénico y que conducen a la hormona refractoriedad, permiten no solo la comprensión de la progresión del cáncer de próstata, sino también el diseño de estrategias terapéuticas racionales para el control de la enfermedad. En este artículo realizaremos una revisión sobre el estado actual del conocimiento de los eventos moleculares que conducen a la resistencia del cáncer de próstata.

ABSTRACT

The study of gene expression profiles and precision for detection of different driver mutations, polymorphisms and epigenetic changes that contribute to structural or functional alterations of the androgen receptor and lead to the hormone refractoriness, allow not only understanding the prostate cancer progression, but also to design rational therapeutic strategies for disease control. In this article we will review the current state of knowledge about molecular events that lead to resistance of prostate cancer.

Palabras clave: *Cáncer de próstata, Receptor de andrógeno, perfiles genéticos, epigenética, polimorfismos.*

Keywords: *Prostate cancer, Androgen receptor, Gene expression profile, Epigenetics.*

Afiliaciones:

- 1, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.
- 2, Hospital Nacional Hipólito Unánue.
- 3, Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Autor para correspondencia:

Fernando Salas Sánchez
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
Av. Grau 800
Lima 13 – Perú
Teléfono: ++511 324-2983
Email: investigacionesoncologicas1999@gmail.com

Recibido el 1 de Diciembre de 2014

Aceptado para publicación el 16 de Diciembre de 2014

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la neoplasia más común y la segunda causa de muerte por cáncer en la población occidental. Es una enfermedad heterogénea con una alta mortalidad específica. Para alcanzar una aproximación a la medicina personalizada del cáncer de próstata, es importante definir el repertorio de lesiones moleculares para identificar terapias que tengan afinidad contra lesiones moleculares específicas. Debido al desarrollo de técnicas de biología molecular utilizadas en estudios de cáncer de próstata recientes, se han descubierto muchos aspectos nuevos de la enfermedad que ayudarán en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

En este artículo haremos una revisión de la biología molecular de esta patología que facilitará

nuestra comprensión de la variabilidad de presentación clínica, y respuesta a un tratamiento.

BIOLOGÍA MOLECULAR EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Los procesos biomoleculares para el desarrollo del cáncer de próstata (CP) aún no han sido establecidos con claridad. Tampoco están claros los fenómenos involucrados en la progresión o transformación biológica hacia el cáncer de próstata resistente a la castración (CPCR). Se han descrito una serie de lesiones pre-malignas, como la atrofia inflamatoria proliferativa, asociada con la inflamación crónica y que puede originar un carcinoma de próstata de forma directa o de forma indirecta a través de una neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (NIP).¹ Las NIPs también

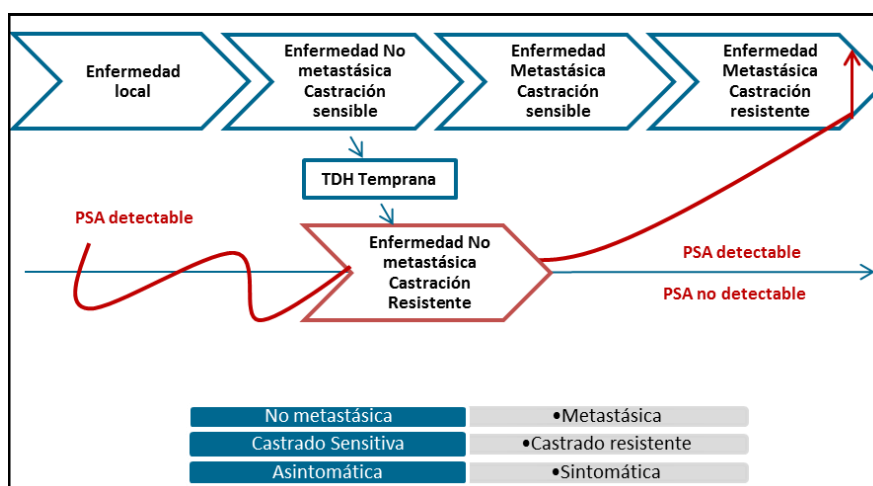


Figura 1. Escenarios en la evolución clínica de la enfermedad prostática maligna.

denominadas displasias intraductales, se clasifican dentro de las neoplasias epiteliales no invasivas, las cuales a diferencia de la hiperplasia prostática benigna, están consideradas como las principales precursoras del carcinoma prostático, ya que muestran muchas de las características genéticas y morfológicas del cáncer, aunque carecen de invasividad.²

El desarrollo de la biología molecular del CP ha permitido comprender algunos detalles del perfil genético de la célula tumoral y los diversos factores que influyen en la expresión del mismo. Con esto se está logrando detallar algunos mecanismos que definen las características clínicas de su presentación y evolución, así como los factores que se relacionan con la progresión tanto local como sistémica de la enfermedad. Uno de los primeros acercamientos a la biología del CP fue el desarrollo de los perfiles de expresión genética (PEG), los cuales se emplearon para encontrar diferencias genómicas entre las células tumorales y las células normales de la glándula prostática y para desarrollar de esta forma técnicas que mejoren el diagnóstico y la estadificación, permitiéndonos adicionalmente entender el comportamiento clínico variable de esta enfermedad (**figura 1**), encontrar marcadores pronósticos y sin lugar a dudas contribuir en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas con sus respectivos agentes blanco molecular específicos.

PERFILES DE EXPRESIÓN GENÉTICA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

La expresión genética es el proceso por el cual los organismos transforman la información contenida del ADN en proteínas. Debemos tener claro que no todos los genes se expresan a la vez y que existen diversos factores que influyen en su expresión o silenciamiento. El PEG es la medida de la actividad

genómica de una célula en un momento determinado.

Las aplicaciones de conocer el PEG son diversas e incluyen:

- Estudio de genes que se expresan diferencialmente entre varias condiciones: sanos/enfermos, salvajes/mutantes, tratados/no tratados.
- Clasificación molecular de enfermedades complejas.
- Identificación de genes característicos de una patología (firma genética).
- Desarrollo de terapias blanco moleculares y predicción de respuesta al tratamiento.
- Detección de mutaciones y polimorfismos de un único nucleótido (SNP), entre otras.³

Uno de los aspectos por los cuales se inició la investigación de los perfiles de expresión genética en el cáncer, fue la necesidad de identificar marcadores diagnósticos más eficientes. El PSA es una glicoproteína producida solamente por las células epiteliales prostáticas, tiene un peso molecular de 28 kD y una composición muy similar a las proteasas de la familia de las caliceínas.⁴ En el cáncer de próstata, la elevación del PSA sérico por encima de 4 ng/ml es generalmente aceptado como un marcador de la enfermedad. Sin embargo en el rango de 4 -10 ng/ml, existe una alta sobreposición con la hiperplasia prostática benigna (HPB), una condición mucho más frecuente que el cáncer. Esto ha motivado la búsqueda de nuevos marcadores que puedan ayudar en el diagnóstico diferencial entre el CP y la HPB en pacientes con PSA elevado, especialmente en el rango entre 4 y 10 ng/ml.⁵

Con la finalización de la secuenciación del Genoma Humano y el desarrollo de técnicas de alto rendimiento, en particular los microarray y la secuenciación, es posible actualmente analizar la expresión de múltiples genes en forma simultánea.^{6,7,8} La utilización de estas técnicas ha permitido identificar genes asociados al CP o a la HPB. En el año 2001 se publicó en la revista *Cancer Research* uno de los primeros estudios para revelar las diferencias genéticas fundamentales entre el crecimiento benigno y maligno de células de la próstata. Usando el PEG entre el CP y de la HBP, se encontró 210 genes con expresiones diferenciadas estadísticamente significativas.⁹ Un análisis posterior, que busca correlacionar el PEG con el Gleason al diagnóstico, encontró sobreexpresión de 22 genes e inactivación de otros 64 en casos de CP con patrón de Gleason 4/5, que no estaban alterados en HPB.¹⁰

En el año 2004 se publicó un estudio que evaluó los patrones de expresión genética en el tejido adyacente (TA) benigno a un cáncer de próstata. Se encontró que la expresión genética del TA se encontraba alterada de manera significativa, y en algunos aspectos, se asemejaba a los cambios neoplásicos pero sin expresión fenotípica evidente. Es así, que la observación patológica de neoplasias con múltiples grados de diferenciación, difusas o separadas geográficamente en la misma glándula, llevó a la "hipótesis del efecto de campo", apoyada en este estudio, y por la que se especula que las alteraciones genéticas se producen incluso antes de que las células tengan defectos morfológicos.¹¹

El estudio de los PEG también ha permitido identificar genes asociados a la agresividad tumoral. Cuando se comparó la diferencia genética entre los CP no recurrentes y los que fueron metastásicos, se encontró que muchos de los genes expresados diferencialmente, participan en procesos biológicos que pueden contribuir al fenotipo clínico indolente o agresivo. Un ejemplo fue la fuerte correlación entre las altas tasas de proliferación en cánceres metastásicos y la sobreexpresión de genes que participan en la regulación del ciclo celular y en la replicación y la reparación del ADN. Otras categorías funcionales de genes expresados diferencialmente incluyen aquellos involucrados en la regulación de la transcripción, la señalización, la transducción de señales, la estructura celular y la motilidad.¹²

Uno de los desafíos en la comprensión del CP ha sido la heterogeneidad molecular y clínica asociada a esta enfermedad. Las neoplasias hematológicas, tales como la leucemia mieloide aguda, son frecuentemente clasificadas en base a alteraciones citogenéticas recurrentes o ciertas aberraciones moleculares identificadas. Los recientes descubrimientos de que al menos 50% de los CP albergan reordenamientos genéticos recurrentes

(como la fusión genética), podrá permitirnos hacer una clasificación del CP, similar a las neoplasias hematológicas e identificar eventualmente pacientes con enfermedad agresiva.

Otro hallazgo a partir del desarrollo de los perfiles de expresión genética, fue el encontrar el gen DD3, posteriormente llamado antígeno del cáncer de próstata 3 (PCA3) sobreexpresado en el CP. Un estudio realizado para evaluar, en más de 100 hombres, su potencial diagnóstico, detectó PCA3 en hasta el 95% de las muestras de CP y su expresión resultó ser 60 veces mayor en los tejidos prostáticos malignos que en los benignos. Otras dos pequeñas series mostraron que los valores de PCA3 urinario se correlacionaron con el volumen del tumor y la puntuación de Gleason. Estos hallazgos sugieren que PCA3 debe ser evaluado de manera más exhaustiva, de forma prospectiva y en un mayor número de pacientes para intentar posicionarlo como un biomarcador en el CP.^{13, 14}

En el intento por hacer una correlación entre los PEG y el estadiaje patológico, se consiguió identificar un patrón de 86 genes con capacidad de distinguir carcinomas de bajo grado (Gleason 3) y de alto grado (Gleason 4 y 5), con una precisión de 76% cuando se validó con un grupo independiente de carcinomas de próstata.¹⁵

En conclusión, la precisión de los patrones de expresión genética nos permite evaluar diversas características moleculares del CP, poniendo en relieve las características genéticas de la enfermedad. De esta manera, se están perfilando sistemas de diagnóstico que pueden resultar mucho más precisos y eficientes, sino también conocer las diversas vías moleculares involucradas en la génesis y progresión del CP para así clasificar la enfermedad siguiendo criterios de riesgo para metástasis y progresión. Se espera en un futuro el desarrollo de fármacos dirigidos a blancos terapéuticos que mejoren la evolución clínica de la enfermedad.

MUTACIONES ASOCIADAS AL CP

El cáncer es resultado de la inestabilidad genómica y del acumulo de mutaciones en las nuevas colonias de células hijas. Esta afirmación conocida como "modelo de múltiples hits de Knudson", es aplicable también al cáncer de próstata. Sin embargo, recientes trabajos sugieren que esto puede no ser muy exacto y constituye solo uno de los mecanismos implicados en la génesis del cáncer, así también cambios en la expresión genética del cáncer pueden ocurrir sin la alteración de una sola base, alteración conocida como cambios o alteraciones epigenéticas, ya que es posible que estas alteraciones estén concentradas en el complejo sistema regulador que gobierna la expresión génica y sus resultados.

En las últimas décadas, la investigación ha demostrado que la regulación de la expresión génica es mucho más compleja de lo previsto inicialmente y tiene injerencia directa en la génesis de la enfermedad, sin embargo, no hay duda de que la mutación genómica también juega un rol importante en el desarrollo del CP.

Las mutaciones estudiadas en el CP incluyen los polimorfismos de un sólo nucleótido, la fusión genética, la delección y mutación del PTEN y las aberraciones genómicas en el receptor de andrógenos. Desarrollaremos a continuación conceptos básicos de cada uno de ellas.

Polimorfismos de un sólo Nucleótido (SNPs)

Los SNPs, se definen como la variación en la secuencia de ADN que ocurren cuando un único nucleótido en una región determinada del genoma difiere entre los miembros de una especie biológica o en pares de cromosomas en un ser humano. Los SNPs se han usado para explicar algunas características del CP, tal como su comportamiento hereditario. Esta enfermedad es uno de los cánceres con mayor influencia hereditaria, con hasta 15% de los casos vinculados a una historia familiar de cáncer.¹⁶

Muchas investigaciones se han enfocado en descubrir que elementos genómicos son responsables de este fenómeno y de aumentar el riesgo de CP en la población. La evidencia ha demostrado que existen SNPs y loci asociados a un mayor riesgo de desarrollar CP. Por ejemplo, el locus 17q12 contiene el gen que codifica la proteína llamada Factor Nuclear de Hepatocitos 1B (HNF1B) o Factor de Transcripción 2 (TCF2). Se descubrieron dos alelos asociados a un SNP dentro de este gen, uno de los cuales se asocia a un mayor riesgo de cáncer de próstata y con protección

a la progresión de diabetes tipo MODY y viceversa.¹⁷

Algunos alelos SNP no se asocian con genes identificables, como es el caso de la región 8q24 en donde hay más de siete loci diferentes en el que los alelos SNP se correlacionan con un incremento del riesgo de CP de hasta el 50%¹⁸⁻²². 8q24 fue identificado por primera vez en el 2006 como una importante región en el CP familiar. El protooncogen c-Myc, gen cuya baja expresión se asocia con el aumento de la proliferación celular y su sobreexpresión con el aumento de la apoptosis y senescencia, se encuentra a 200 Kb por encima de 8q24 y se ha propuesto que es regulado por elementos de esa región.¹⁸⁻²³ La disparidad racial en la incidencia, la mortalidad y la gravedad del CP entre los afroamericanos (con un riesgo más elevado de CP agresivo) y los americanos caucásicos también se ha documentado ampliamente, asociándose a ciertos alelos SNPs de 8q24.²⁴

Fusión Genética

Las aberraciones cromosómicas que resultan de la fusión de genes tienen una larga historia en la investigación del cáncer. Una de las más conocidos es la del cromosoma Filadelfia, en el que una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 conduce a la fusión de los genes BCR/ABL que se traduce en la transcripción de una proteína anormal, origen de las características de la enfermedad. Este descubrimiento permitió la generación de fármacos dirigidos contra el producto de la fusión BCR/ABL, logrando una exitosa reducción en la mortalidad de la LMC infantil.²⁵

Uno de los más conocidos biomarcadores del CP, el gen TMPRSS2-ETS, es producto de una fusión genética. Este es resultado de la delección y sucesiva translocación en el cromosoma 21, lo que

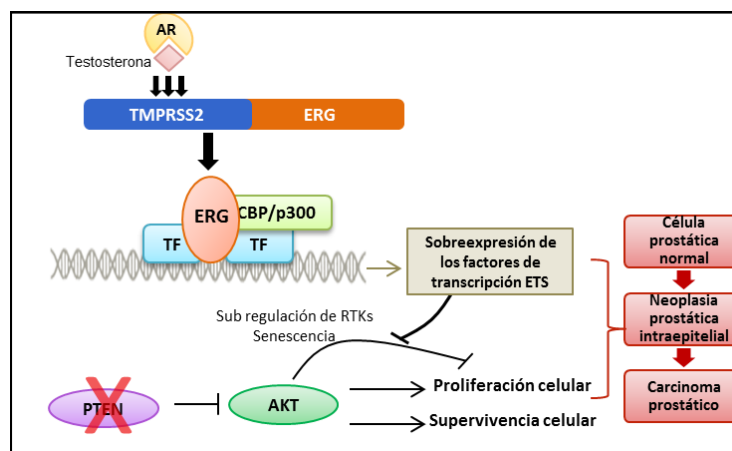


Figura 2. Translocación TMPRSS2 – ERG: eventos resultantes en el Cáncer de Próstata

permite la unión de dos genes independientes: la Serina Proteasa Transmembrana 2 (TMPRSS2) y un miembro de la familia de los factores de transcripción (familia ETS), el oncogén E26 v-ets (virus de eritroblastosis). Las fusiones de genes TMPRSS2-ETS han sido estudiados a fondo en los últimos 7 años. La fusión más común, TMPRSS2-ERG (TE), se detectó entre 40 a 70% de los pacientes con CP. En ese contexto, se estableció que la sobreexpresión de ERG, como resultado de esta fusión, tendría un impacto significativo en el pronóstico de los pacientes con CP; sin embargo, los datos clínicos no han concordado con esta teoría.

Es necesario mencionar que el efecto de la sobreexpresión de los miembros de la familia ETS es un tema en constante investigación. Los factores de transcripción ETS están involucrados en la regulación de una amplia gama de actividades celulares, incluyendo la migración celular, el envejecimiento, la apoptosis, la angiogénesis y otras más (figura 2).^{26 - 28}

La sobreexpresión de genes ETS es conocida por causar la transformación celular. En la próstata, la regulación positiva de ciertos genes ETS está ligada a la enfermedad metastásica avanzada independientemente de la presencia o ausencia de la fusión TE.^{29 - 31}

Deleción y mutación del PTEN

Varios genes supresores de tumores y oncogenes han demostrado estar mutados en el CP. Un ejemplo de ello es el gen homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), el cual se encuentra deletado, reorganizado o mutado en el 60 a 80% de los CP.³²

La investigación de la actividad supresora de tumores de PTEN y su papel en la proliferación celular y la migración ha sido un tema de investigación activa por más de una década. PTEN, llamado inicialmente 3,4,5 trifosfato fosfatidilinositol desfosforilasa (PIP3), es un importante regulador de la proliferación celular mediante la inactivación de fosfoinositol 3 quinasa (PI3K). En efecto, la estimulación de las cascadas mediadas por PI3K resulta en aumento de la proliferación, mientras que la activación de PTEN da como resultado el antagonismo de dicha ruta con supresión del crecimiento. Además, la expresión de PTEN se ha relacionado con detención del ciclo celular, la apoptosis y la senescencia celular.^{33,34}

A pesar de que la literatura disponible es contradictoria, es claro, que independientemente del tipo de mutación, existe una correlación directa entre la mutación PTEN y la gravedad del CP. Un estudio demostró que la región que contiene PTEN, 10q23.3, está ausente en 70% de los CP, siendo las

deleciones el tipo más frecuente de mutaciones encontradas.³⁵

Aberraciones genómicas en el Receptor de Andrógenos (RA)

El RA es el principal receptor de esteroides que se encuentra mutado en el CP. En general hasta la fecha, se han catalogado más de 660 mutaciones en el gen que codifica RA, muchas de las cuales se encuentran en el CP avanzado.³⁶

Los estudios en americanos caucásicos y europeos han demostrado que el gen del RA presenta muchas mutaciones en el CP avanzado, pero que estas son infrecuentes en los tumores localizados. El RA es absolutamente necesario para la proliferación y diferenciación celular del epitelio prostático normal. Actuando como un clásico receptor de hormonas, RA se une a la dihidrotestosterona causando su translocación al núcleo, donde se asocia con una multitud de cofactores antes de unirse al ADN para activar la transcripción genética. Un fenómeno bien documentado es la amplificación genómica del gen AR que se observa hasta en 30% del CP avanzado.³⁷

Las mutaciones somáticas no son comunes en los tumores localizados; de hecho, menos del 2% de los pacientes con CP localizado muestran mutación del gen RA³⁸; sin embargo, en la población afroamericana hasta el 8% de los pacientes con CP localizado presentan mutación en el gen codificador de RA.³⁹ La historia es diferente en el CP avanzado, en donde la relación entre mutación RA y la progresión del CP es clara. El bloqueo terapéutico del receptor hormonal o la depleción de los andrógenos circulantes dan como resultado la reducción del tumor y la muerte celular en las primeras etapas, pero a medida que la enfermedad avanza, esta se vuelve refractaria al tratamiento hormonal (HR) y la privación ya no es capaz para detener el crecimiento y la metástasis. Simultáneamente, con la pérdida de sensibilidad para los andrógenos se detectan con mayor frecuencia mutaciones en el gen RA.⁴⁰ Lo que se encuentra con más frecuencia son cambios de bases en el dominio de unión al ligando (49% de las mutaciones RA en CP avanzado), mutaciones del dominio de translocación nuclear (37%) y mutaciones del dominio de unión al ADN (7%). Al igual que con el gen PTEN, los estudios han mostrado que en el CP avanzado las mutaciones del RA son comunes, pero desafortunadamente, muchos hallazgos no han podido ser reproducidos en otros estudios y muchos reportes no cuentan con una metodología robusta ni presentan suficiente información clínica del paciente.

Los cambios heredados específicos de ciertas bases en el gen AR se han vinculado a un mayor

riesgo de CP en los afroamericanos. Así por ejemplo, el cambio de la base A1675T se ha asociado con un inicio precoz de CP en familias de afroamericanos con fuerte tendencia al CP.⁴¹ Futuros estudios determinarán no sólo el mecanismo por el cual esta mutación conduce a la aparición precoz del CP, sino también cómo esta mutación hereditaria penetrante se encuentra en la población de afroamericana.

Otras mutaciones

Las modernas técnicas de evaluación genética han permitido avances en la identificación de alteraciones asociadas al CP. Algunos hallazgos son:

- La identificación de 3 genes sobreexpresados de manera significativa en el CP y que pueden ser considerados como posibles marcadores de progresión: PDP, situado en 8q22.1, PABPC1 situado en 8q22.3, y KIAA0196 ubicado en 8q24.13.
- Otro estudio mostró que la delección en 8p23.2 se relacionaba con CP en estadios avanzados, mientras que el aumento en 11q13.1 resultó ser un factor predictivo de recidiva postoperatoria, independientemente del grado y estadio inicial.
- El gen KLF6 es un gen supresor de tumores que con frecuencia se inactiva en el CP por pérdida de heterocigosidad, mutación somática y/o disminución de su expresión.

Todos estos hallazgos son importantes para la comprensión de las vías biomoleculares, pero deberán tener su correlato práctico, mediante la investigación traslacional y así validar su real trascendencia en el curso clínico de la enfermedad neoplásica prostática.

EPIGENÉTICA

El campo de la epigenética se ha expandido de manera exponencial en la última década desempeñando un destacado papel en el estudio de la genética del cáncer. La regulación epigenética se refiere a los cambios heredables no codificados en la expresión génica y compuesta por la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y los cambios transcripcionales no codificantes inducidos por ARN. La regulación epigenética aberrante puede dar lugar a cambios globales en la expresión de genes e inestabilidad genómica que tienen claras implicaciones en el desarrollo del cáncer. Como veremos a continuación, los cambios en el epigenoma tienen una directa asociación con el riesgo de CP y su progresión.

La metilación del ADN y el CP

La metilación de residuos de citosina en el genoma

humano contribuye a la regulación transcripcional y a la estabilidad genómica.^{42,43} El 80 a 90% de los dinucleótidos codificantes CpG (5' citosina fosfato de guanidina 3') son metilados por las metiltransferasas del ADN (DNMTs). Las DNMTs son responsables de la adición de un grupo metilo a la posición 5' en la citosina, creando la 5 metilcitosina (5mC). La superfamilia DNMT consta de elementos necesarios para la metilación del ADN recién sintetizado y de elementos cuya función es mantener la metilación normal en todo el genoma. Las DNMTs también regulan la metilación de las "islas CpG"; secuencias genéticas que se encuentran dentro de las regiones promotoras de genes humanos.⁴⁴ La hipermetilación de las "islas CpG" promotoras se asocia con el silenciamiento de genes, ya por bloqueo del acceso a los sitios de unión a factores de transcripción o a cambios en la estructura de la cromatina,⁴⁵ mientras que la hipometilación produce lo contrario, debido a la unión sin restricciones del promotor. El delicado equilibrio entre la hipermetilación y la hipometilación de estas regiones es un componente clave en la regulación de la expresión génica.⁴² A medida que envejecemos, se detectan cambios globales en la metilación: se pierde la metilación global de los residuos CpG en el genoma y en las "islas CpG", dando lugar a aberraciones cromosómicas y alteraciones en la expresión genética.⁴⁶

La hipometilación del promotor y la subsecuente deregulación de oncogenes tales como el WNT5A se han asociado con el diagnóstico de CP.⁴⁷ Además, los receptores nucleares de hormonas, tales como el receptor de estrógenos α y β , y RA están hipermetilados en los pacientes con CP. No es de extrañar, que dada la naturaleza andrógeno dependiente de la mayoría de los CP, el gen del RA este hipermetilado en el 40% de las muestras.^{48,49}

En la progresión del CP se detecta una hipermetilación en los genes de adhesión celular como E-cadherina, permitiendo una rápida transición en la morfología y comportamiento de epitelio a mesénquima.⁵⁰

Toda la evidencia muestra que la metilación del ADN es un punto de modificación epigenética que contribuye a la transformación oncológica del epitelio prostático y que contribuye a la posterior adquisición del fenotipo invasivo y metastásico. La aplicación de la metilación como concepto para la creación de un biomarcador aún está en desarrollo. Un reciente ensayo demostró que una breve lista de genes que incluyen a GSTP1, APC, PTGS2, MDR1 y RASSF1A se hipermetilan en las muestras de pacientes con CP y que han resultado ser muy específicos para esta enfermedad. Además, cuando se evaluó la capacidad de predicción del ensayo, este alcanzó 100% de precisión. Además, la hipermetilación de la prostaglandina endoperoxido

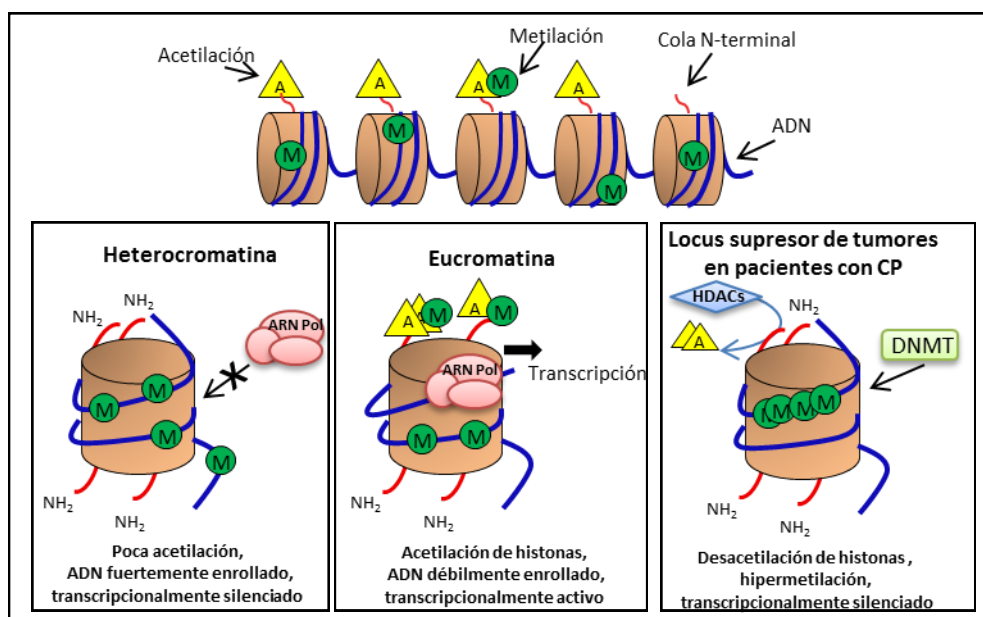


Figura 3. Regulación epigenética en el CP. Los cambios en la normal conformación de la estructura de la cromatina tiene impacto en la transcripción en el CP. En el cuadro izquierdo la pobre acetilación resulta en un estrechamiento del ADN y su transcripción es rara. En el cuadro del centro, la metilación y la acetilación de las histonas genera pérdida de la conformación de la cromatina y disminución de la capacidad de la ARN polimerasa (ARN Pol) para acceder a la región promotora. Por último, el cuadro de la derecha muestra histonas desacetilizadas por HDACs, las regiones promotoras son hipermetiladas por DNMTs y la conformación de cromatina se cierra. La transcripción en esta situación es rara; el gen está silenciado.

sintetasa 2 (PTGS2) se correlacionó con un mayor riesgo de recurrencia.⁵⁰

En resumen, hay prometedores biomarcadores en el campo de la metilación del ADN que aún están en fase de investigación y que pueden llegar a ser valioso instrumento de diagnóstico y pronóstico.

Modificaciones de las histonas en el CP

La remodelación de la cromatina ha demostrado ser una parte integral de la progresión del cáncer.⁵¹ El delicado equilibrio entre la transcripción y el silenciamiento de genes es crítico para mantener la homeostasis celular, y ciertos cambios en la estructura de la cromatina pueden influir en este proceso condicionando la transformación celular. Las modificaciones de las histonas con procesos como la acetilación, metilación, fosforilación y ubiquitinación, constituyen mecanismos que afectan la estructura compleja de la cromatina (**figura 3**). En este punto nos centraremos en la acetilación y metilación.

Cuanto más “apretado” se envuelve el ADN alrededor de las histonas debido a sus interacciones electrostáticas, se hace menos accesible a los factores de transcripción y otros elementos de la maquinaria de transcripción, promoviendo el silenciamiento genético. Por el contrario, mientras más débil es la interacción histona DNA, debido a la modificación molecular de las histonas, es posible observar una mayor actividad transcripcional. La

acetilación de las lisinas en las colas N terminales de las histonas H2, H3 o H4 está asociada con una cromatina más expuesta y activa, llamada eucromatina. Los grupos acetilo se transfieren a las proteínas desde una molécula donante llamada acetil-CoA, por medio de las enzimas histonas acetiltransferasas (HAT), y se eliminan por las histonas desacetilasas (HDAC).

La pérdida de actividad HAT no sólo se manifiesta en una reducción en la actividad transcripcional en general, sino también en la inhibición de la reparación del ADN debido a la fuerte interacción de la histona con el ADN.^{52,53} Todas estas observaciones representan una paradoja biológica ya que el aumento de la actividad HAT puede ser beneficioso en la regulación de la actividad del ciclo de la célula, y que una menor actividad de HAT también puede ser ventajoso debido a que la acumulación de errores en la replicación del ADN podría conducir a la muerte celular. Esto último ha sido explotado como estrategia de tratamiento en cáncer, con el uso de inhibidores HAT.

Del mismo modo, la incrementada actividad de HAT en genes promotores puede relacionarse con la progresión del cáncer. Por ejemplo, se demostró que la regulación positiva de las vías de señalización de andrógenos en hombres castrados, puede ser, en parte, debido a una actividad aumentada de HAT.^{54,55} La hiperacetilación aberrante en el locus de RA conduce a un aumento de la expresión del receptor y su

activación sin necesidad de la estimulación por andrógenos.^{56,57} Por lo tanto, las HAT juegan papeles que compiten en la progresión de la CP, pero pueden representar un posible blanco farmacológico, siempre y cuando los efectos antineoplásicos sean mayores a los bloqueados mecanismos de regulación del ciclo celular.

Los genes de HDAC y su papel en la progresión del CP también han sido ampliamente estudiados, sobre todo en el silenciamiento de los reguladores negativos del ciclo celular, las moléculas de adhesión celular y los genes antiapoptóticos.

La actividad de HDAC sobre las histonas y la hipermetilación de las regiones promotoras están íntimamente vinculadas específicamente en el silenciamiento transcripcional de los genes supresores de tumores, que es un paso integral en el desarrollo del cáncer.⁵⁸ Además, la subfamilia HDAC1 específicamente promueve el silenciamiento de PTEN promoviendo las vías de señalización de la división celular a través de PI3.⁵⁹ De manera similar, el locus de E-cadherina ha mostrado estar hipermetilado y desacetilado.⁶⁰ Esta fuerte represión de moléculas de adhesión celular es un importante iniciador de metástasis e invasión en el CP. Los inhibidores de HDAC (HDACi), se han propuesto como poderosos agentes terapéuticos contra el cáncer.⁶¹

Regulación de la Expresión Genética por ARNs no Codificantes

La expresión, procesamiento y función de los ARNs no Codificantes (ARNnc) en el CP es un tema de reciente investigación. El término ARNnc abarca los ARNs funcionales y bien estudiados ARNr y ARNt, así como el microARN (miARN; anteriormente conocido como pequeño ARNnc), el largo ARNnc (ARNlnc) y el ARN interferente pequeño (ARNsi). Los ARNnc son esenciales para la función celular, constituyen una porción del ribosoma, el spliceosoma y llevan los aminoácidos para la formación de proteínas.^{62,63}

TRANSCRIPTOMA HUMANO

El transcriptoma humano se refiere al conjunto total de ARNs producidos a partir del genoma humano en cualquier momento dado. Los ARNs vienen en todas formas y tamaños, y su síntesis y destrucción es un proceso extremadamente dinámico, a diferencia del genoma que tiene un comportamiento estático. Algunos ARNs, tales como los microARN (miARN) y los ARNlnc, mencionados previamente, influyen a nivel proteico o en la expresión genética (respectivamente), pero no codifican proteínas. Aunque las células contienen el mismo genoma, los perfiles transcriptómicos pueden ser completamente diferentes entre ellas y se asocian a las diversas formas, tamaños y funciones de las células.

Los estudios han mostrado cambios generalizados y extensos en la expresión de los genes en células cancerosas versus las normales, y en el CP en concreto, no solo están involucrados procesos genómicos sino también procesos asociados al transcriptoma.⁶⁴

Uno de los principales retos de la investigación en todos los campos del transcriptoma ha sido la necesidad de grandes cantidades de ARN. Sin embargo, nuevas técnicas de aislamiento de ARN como la citometría de flujo o la microdissección láser, seguidas de procesos de amplificación basados en PCR, han permitido hacer un análisis fiable y reproducible. Actualmente ya es posible realizar un análisis total del transcriptoma, lográndose comparar los cambios de expresión génica en tumores de próstata versus muestras normales.

MicroARNs (miARN) y CP

Como parte del transcriptoma, miARN ha ganado una rápida aceptación como un importante regulador epigenético de la expresión de proteínas, con un papel claro en el desarrollo y progresión del cáncer. Las miARN son moléculas pequeñas no codificantes de ARN, que se unen a secuencias complementarias en la región 3' no traducida (3'-UTR) del ARNm. Estos pequeños ARNs no trabajan solos: son parte de un gran complejo, llamado complejo de silenciamiento de ARN (RISC). La unión a las secuencias complementarias suprime la traducción por bloqueo del acceso a los ribosomas, o marca al ARNm diana para su degradación a través de la escisión del mensaje. Las estimaciones recientes predicen que hasta 1/3 de los ARNm humanos son modulados por ARNmi. Dado que cada ARNmi puede unirse y afectar múltiples ARNm, la magnitud de la lista de blancos de regulación epigenética está creciendo rápidamente.⁶⁵⁻⁶⁷

Se han encontrado genes ARNmi de expresión aberrante en el CP, sin embargo, los estudios realizados no han sido completamente validados. Preguntas tales como si la expresión inadecuada los genes ARNmi es una causa o consecuencia de cáncer siguen sin respuesta. La literatura sobre los niveles de ARNmi en pacientes con CP se ve ensombrecido por inconsistencias que es probable se deban a problemas tecnológicos o de contaminación.

Al centrarse en ARNmi específicos en lugar de evaluar toda la colección, se avanzó en determinar su papel en la regulación de la expresión de proteínas en el CP. Se demostró que miR-34a tiene una expresión negativa en pacientes con CP. miR-34a es un potente inhibidor de la expresión de la proteína RA, lo que lo coloca como un potencial objetivo terapéutico. De hecho, la restauración de miR-34a en líneas celulares de CP conduce a la

supresión y prevención de la translocación nuclear del RA. La represión de miR-34a puede ser revertido por la administración de Bio Respuesta - 3, 3' -diindolylmethane (BR-DIM), un fitoquímico encontrado en las verduras crucíferas como el brócoli, repollo y la col. Una dieta rica en estos vegetales ha sido asociado con una disminución del riesgo de cáncer, además que crece la evidencia de que la administración de BR-DIM puede reducir el riesgo de recurrencia del cáncer después de la prostatectomía radical.^{68,69}

BIOLOGÍA MOLECULAR EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN

La refractariedad al tratamiento hormonal en el CP es el resultado de un intrincado acumulo de procesos biológicos y vías de señalización asociadas al Receptor de Andrógenos (RA). En esta situación, el RA deja de depender del estímulo androgénico y alcanza independencia para su activación e inicio de las múltiples funciones en las cuales se encuentra involucrado. Este receptor citoplasmático una vez traslocado al núcleo participa de forma directa o indirecta en la sobreexpresión de genes asociados a la regulación del ciclo celular, la duplicación del ADN y su reparación, la transcripción, señalización, transducción de señales, estructura celular y motilidad.

Son muchos los mecanismos por los cuales el RA deja de depender de los andrógenos para su activación y función. Un fenómeno importante en este proceso es la mutación del RA.

Hasta la fecha se han reconocido más de 660 mutaciones que permiten a este receptor ser independiente de su estímulo hormonal.⁷⁰ Dentro de este contexto, las repeticiones de trinucleótidos en el seno del genoma del RA fueron un dilema de reciente descubrimiento. Se encontró que próximos al sitio de inicio del gen del RA existe un acúmulo de trinucleótidos CAG (glutamina), llamado región polyQ o poliglutamina, que parece interviene en el proceso de hormono refractariedad. El hallazgo demostró que los pacientes con CPMRC presentan menos repeticiones y que esto se asoció a mayor actividad del RA debido al aumento de su capacidad de transactivación.⁷¹ Por el contrario, los genes que presentan más repeticiones CAG no permiten la unión de los cofactores, minimizando la actividad del RA.⁷²

Además, siempre dentro de la misma línea de las mutaciones, se demostró que cambios específicos de ciertas bases en el gen AR (cambios heredados) se han vinculado a un mayor riesgo de CP en los afroamericanos.⁷² Así por ejemplo, el cambio de la base A1675T se ha asociado con un inicio precoz de CP en familias de afroamericanos con fuerte tendencia al CPMRC.⁷³ Futuros estudios determinarán no sólo el mecanismo por el cual esta

mutación conduce a la aparición precoz y rápida progresión y hormonoresistencia del CP, sino también cómo esta mutación hereditaria penetrante se encuentra casi de forma exclusiva en la población de afroamericanos.

Por el lado de los mecanismos epigenéticos, un fenómeno asociado a la agresividad y rápida progresión del CP es la metilación. Diversos investigadores han mostrado que la hipermetilación del RA es un fenómeno diferencial en el CPMRC. Además, se observó que la progresión del CP se correlaciona con hipermetilación en genes de adhesión celular como E-cadherina, situación que permite su inactividad y por lo tanto una rápida transición de epitelio a mesénquima, y con ello a cambios en la morfología y el comportamiento del tumor.⁷⁴

Otros mecanismos epigenéticos son a través de las modificaciones de las histonas, con procesos como la acetilación o metilación, que constituyen mecanismos que afectan la compleja estructura de la cromatina, permitiendo que las interacciones ADN-histonas sean más intensas, y que la doble hélice se encuentre más o menos enrollada alrededor de ellas, facilitando o evitando de esta forma una mayor o menor accesibilidad a la maquinaria de transcripción. La acetilación de las Histonas mediante las enzimas acetiltransferasas (HAT) se asocia con una cromatina más expuesta y activa llamada eucromatina. Dos estudios demostraron que la actividad incrementada de HAT en algunos genes promotores puede relacionarse con la progresión del cáncer y la refractariedad al tratamiento hormonal. En estos estudios se encontró que la regulación positiva de las vías de señalización de andrógenos en hombres castrados, puede ser, en parte, debido a este fenómeno.^{75,76} Así mismo, otro fenómeno a nivel de las histonas es la hiperacetilación. Se encontró que la hiperacetilación aberrante en el locus de RA conduce a un aumento de la expresión del receptor y su activación sin necesidad de la estimulación por andrógenos.^{77,78}

La familia de genes de la aldocetoreductasa 1 C3 (AKR1C3) ha demostrado jugar un papel interesante en el CPMRC, mediante su sobreexpresión. AKR1C3 normalmente cataliza la conversión de androstenediona, un andrógeno adrenal, a testosterona, un evento que se ha postulado como fuente de andrógenos residuales en pacientes sometidos a terapia de privación hormonal (ADT).⁷⁹ AKR1C3 no es la única enzima que cumple este papel, pues la esteroide 5-alfa reductasa 1 (SRD5A1), una enzima responsable de la conversión de Testosterona en DHT se sobreexpresa de manera similar en el CP metastásico. Además, la hidroxidelta-5-esteroide deshidrogenasa β 3 y la esteroide delta isomerasa 2 (HSD3B2) que catalizan la conversión de la dehidroepiandrosterona (DHEA) a la

androstenediona, un paso crítico en la producción de DHT a partir de los andrógenos suprarrenales, también está sobreexpresada en el CPMRC.⁸⁰

Además de las mutaciones en el RA y los fenómenos epigenéticos que permiten que este receptor sea independiente en su función, se ha encontrado que el CPMRC está asociado a una sobreexpresión del RA en las células tumorales. Ya se sabía que el RA es absolutamente necesario para la proliferación y diferenciación celular del epitelio prostático normal, pero también está relacionado con el CP metastásico. En todo el proceso de refractariedad al tratamiento hormonal se ha encontrado una sobreexpresión del RA, más aun en los casos de CPMRC. Este fenómeno de sobreexpresión pareciera estar regulado por diversos mecanismos, ninguno de los cuales parece tener mayor preeminencia que otro. Un evento particular y bien estudiado es la asociación de ciertos miARN específicos con la regulación de la expresión del RA en el CP. Se demostró que miR-34a tiene una regulación negativa en pacientes con CP. miR-34a es un potente inhibidor de la expresión de la proteína RA, colocándolo como un potencial objetivo terapéutico. De hecho, la restauración de miR-34a en líneas celulares de CP condujo a la supresión y prevención de la translocación nuclear del RA.⁸¹⁻⁸³

CONCLUSIONES

Son muchos los mecanismos involucrados en el complejo proceso de refractariedad a la deprivación hormonal. Algunos de ellos han sido bien caracterizados, pero aún hay otros de los cuales se conoce muy poco. Es indudable que mayores estudios con respecto a estos tópicos nos permitirán, no solo predecir el curso clínico de un paciente con CP, sino también teorizar para el posible desarrollo de futuras estrategias terapéuticas que tengan como blancos estas vías y procesos, y contribuyan así a la mejora de la eficiencia terapéutica en el cáncer de próstata en general y de la enfermedad metastásica en particular.

BIBLIOGRAFÍA

- De Marzo AM, Marchi VL, Epstein J, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol.* 1999; 155: 1985-92.
- Pereda CM, García I. Neoplasias Intraepiteliales Prostáticas. Marcadores Tumorales más Relevantes y su Relación con el Adenocarcinoma Prostático. *Rev Cubana Oncol* 1999; 15:208-15.
- Lapointe J, Li Ch, Higgins J, Van de Rijn M, Bair E, Montgomery K, et al. Gene Expression Profiling Identifies Clinically Relevant Subtypes of Prostate Cancer. *PNAS* 2004; 101: 811-816.
- Dudkin VY, Miller JS, Dudkina AS, Antczak C, Scheinberg DA, Danishefsky SJ. Toward a prostate specific antigen-based prostate cancer diagnostic assay: preparation of keyhole limpet hemocyanin conjugated normal and transformed prostate specific antigen fragments. *J Am Chem Soc* 2008; 130: 13598-607.
- Ramos C, Fulla J, Bernal C, Ossandon FJ, Vargas M, Velásquez L, Corvalán A. Expresión Diferencial de Genes asociados a Carcinoma de Próstata. *Revista Chilena de Urología* 2011; 2:131-138.
- Dunston GM. A Passion for the science of the human genome. *Mol Biol Cell.* 2012; 23: 4154-4156.
- Howald C, Tanzer A, Chrast J, Kokocinski F, Derrien T, Walters N, et al. Combining RT-PCR-seq and RNA-seq to catalog all genic elements encoded in the human genome. *Genome Res.* 2012; 22: 1698-1710.
- Dougherty ER. Small sample issues for microarraybased classification. *Comp Funct Genomics* 2001; 2: 28-34.
- Luo J, Duggan DJ, Chen Y, Sauvageot J, Ewing CM, Bittner ML, et al. Human prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: molecular dissection by gene expression profiling. *Cancer Res* 2001; 61: 4683-8.
- Stamey TA, Warrington JA, Caldwell MC, Chen Z, Fan Z, Mahadevappa M, et al. Molecular genetic profiling of Gleason grade 4/5 prostate cancers compared to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2001; 166: 2171-7.
- Yu YP, Landsittel D, Jing L, Nelson J, Ren B, Liu L, et al. Expression Alterations in Prostate Cancer Predicting Tumor Aggression and Preceding Development of Malignancy. *J Clin Oncol* 2004; 22:2790-2799.
- LaTulippe E, Satagopan J, Smith A, Scher H, Scardino P, Reuter V, et al. Comprehensive gene expression analysis of prostate cancer reveals distinct transcriptional programs associated with metastatic disease. *Cancer Res.* 2002; 62:4499-506.
- Cooperberg M, Carroll P, Klotz L. Active Surveillance for Prostate Cancer: Progress and Promise. *J Clin Oncol.* 2011;29:3669-76.
- Pepe P, Fraggetta F, Galia A, Skonieczny G, Aragona F. PCA3 score and prostate cancer diagnosis at repeated saturation biopsy. Which cut-off: 20 or 35? *Int Braz J Urol.* 2012; 38: 489-95.
- True L, Coleman I, Hawley S, Huang CY, Gifford D, Coleman R, et al. A molecular correlate to the Gleason grading system for prostate adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103:10991-6.
- MacInnis RJ, Antoniou AC, Eeles RA, Severi G, Guy M, McGuffog L, et al. Prostate cancer segregation analyses using 4390 families from UK and Australian population- based studies. *Genet Epidemiol* 2010; 34: 42-50.
- Armendariz AD, Krauss RM. Hepatic nuclear factor 1-alpha: inflammation, genetics, and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 106-111.
- Sotelo J, Esposito D, Duhagon MA, Banfield K, Mehalko J, Liao H, et al. Long-range enhancers on 8q24 regulate c-Myc. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:3001-3005.
- Grisanzio C, Freedman ML. Chromosome 8q24-Associated Cancers and MYC. *Genes Cancer.* 2010; 1: 555-559.
- Ahmadiyeh N, Pomerantz MM, Grisanzio C, Herman P, Jia L, Almendro V, et al. 8q24 prostate, breast, and colon cancer risk loci show tissue-specific long-range interaction with MYC. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:9742-9746.
- Sole X, Hernandez P, de Heredia ML, Armengol L, Rodriguez-Santiago B, Gomez L, et al. Genetic and genomic analysis modelling of germline c-MYC overexpression and cancer susceptibility. *BMC Genomics.* 2008; 9:12.
- Pomerantz MM, Ahmadiyeh N, Jia L, Herman P, Verzi MP, Doddapaneni H, et al. The 8q24 cancer risk variant rs6983267 shows long-range interaction with MYC in colorectal cancer. *Nat Genet.* 2009; 41:882-884.
- Pomerantz MM, Beckwith CA, Regan MM, Wyman SK, Petrovics G, Chen Y, et al. Evaluation of the 8q24 prostate cancer risk locus and MYC expression. *Cancer Res.* 2009; 69:5568-5574.
- Freedman ML, Haiman CA, Patterson N, Mc-Donald GJ, Tandon A, Waliszewska A, et al. Admixture mapping identifies 8q24 as a prostate cancer risk locus in African-American men. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:14068-14073.
- Cilloni D, Saglio G. Molecular pathways: BCR-ABL. *Clin Cancer Res.* 2012; 18:930-937.
- Tomlins SA, Mehra R, Rhodes DR, Smith LR, Roulston D, Helgeson BE, et al. TMPRSS2:ETV4 gene fusions define a third molecular subtype of prostate cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 3396-34.
- Helgeson BE, Tomlins SA, Shah N, Laxman B, Cao Q, Prensner JR, et al. Characterization of TMPRSS2:ETV5 and SLC45A3:ETV5 gene fusions in prostate cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 73-80.
- Shah RB, Chinnaiyan AM. The discovery of common recurrent transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2)-erythroblastosis virus E26 transforming sequence (ETS) gene fusions in prostate cancer: significance and clinical implications. *Adv Anat Pathol* 2009; 16: 145-153.

29. FitzGerald LM, Agalliu I, Johnson K, Miller MA, Kwon EM, Hurtado-Coll A, Fazli L, et al. Association of TMPRSS2-ERG gene fusion with clinical characteristics and outcomes: results from a population-based study of prostate cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 230.
30. Seth A, Papas TS. The c-ets-1 proto-oncogene has oncogenic activity and is positively autoregulated. *Oncogene* 1990; 5: 1761–1767.
31. Tomlins SA, Aubin SM, Siddiqui J, Lonigro RJ, Sefton-Miller L, Miick S, et al. Urine TMPRSS2: ERG fusion transcript stratifies prostate cancer risk in men with elevated serum PSA. *Sci Transl Med* 2011; 3: 94ra72.
32. Ali I, Schriml L, Dean M. Mutational spectra of PTEN/MMAC1 gene: a tumor suppressor with lipid phosphatase activity. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1922–1932.
33. Persad S, Attwell S, Gray V, Delcommenne M, Troussard A, Sanghera J, et al. Inhibition of integrin-linked kinase (ILK) suppresses activation of protein kinase B/Akt and induces cell cycle arrest and apoptosis of PTEN-mutant prostate cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 3207–3212.
34. Davies MA, Koul D, Dhesi H, Berman R, Mc-Donnell TJ, McConkey D, et al. Regulation of Akt/PKB activity, cellular growth, and apoptosis in prostate carcinoma cells by MMAC/PTEN. *Cancer Res* 1999; 59: 2551–2556.
35. Hollander MC, Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 289–301.
36. Koochekpour S. Androgen receptor signaling and mutations in prostate cancer. *Asian J Androl* 2010; 12: 639–657.
37. Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, Tanner M, Keinänen R, Palmberg C, et al. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat Genet* 1995; 9: 401–406.
38. Gottlieb B, Beitel LK, Wu J, Elhaji YA, Trifiro M. Nuclear receptors and disease: androgen receptor. *Essays Biochem* 2004; 40: 121–136.
39. Koochekpour S, Hu S, Subramani D, Majumdar S, Liu Z, Velasco-Gonzalez C, et al. Somatic and genomic instability of androgen receptor in African Americans with prostate cancer. *J Urol* 2011; 185.
40. Stanford JL, Just JJ, Gibbs M, Wicklund KG, Neal CL, Blumenstein BA, et al. Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: molecular markers of prostate cancer risk. *Cancer Res* 1997; 57: 1194–1198.
41. Hu SY, Liu T, Liu ZZ, Ledet E, Velasco-Gonzalez C, Mandal DM, Koochekpour S. Identification of a novel germline missense mutation of the androgen receptor in African American men with familial prostate cancer. *Asian J Androl* 2010; 12: 336–343.
42. Cooper CS, Foster CS. Concepts of epigenetics in prostate cancer development. *Br J Cancer* 2009; 100: 240–245.
43. Hoque MO. DNA methylation changes in prostate cancer: current developments and future clinical implementation. *Expert Rev Mol Diagn* 2009; 9: 243–257.
44. Perry AS, Watson RW, Lawler M, Hollywood D. The epigenome as a therapeutic target in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 668–680.
45. Jones PL, Veenstra GJ, Wade PA, Vermaak D, Kass SU, Landsberger N, et al. Methylated DNA and MeCP2 recruit histone deacetylase to repress transcription. *Nat Genet* 1998; 19: 187–191.
46. Decottignies A, d'Adda di Fagagna F. Epigenetic alterations associated with cellular senescence: a barrier against tumorigenesis or a red carpet for cancer? *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 360–366.
47. Jeronimo C, Usadel H, Henrique R, Silva C, Oliveira J, Lopes C, et al. Quantitative GSTP1 hypermethylation in bodily fluids of patients with prostate cancer. *Urology* 2002; 60: 1131–1135.
48. Wang Q, Williamson M, Bott S, Brookman-Amisshah N, Freeman A, Nariculam J, et al. Hypomethylation of WNT5A, CRIP1 and S100P in prostate cancer. *Oncogene* 2007; 26: 6560–6565.
49. Sasaki M, Tanaka Y, Perincheri G, Dharia A, Kotcherquina I, Fujimoto S, et al. Methylation and inactivation of estrogen, progesterone, and androgen receptors in prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 384–390.
50. Reibenwein J, Pils D, Horak P, Tomicek B, Goldner G, Worel N, Elandt K, et al. Promoter hypermethylation of GSTP1, AR, and 14-3-3sigma in serum of prostate cancer patients and its clinical relevance. *Prostate* 2007; 67: 427–432.
51. Ke XS, Qu Y, Cheng Y, Li WC, Rotter V, Oyan AM, et al. Global profiling of histone and DNA methylation reveals epigenetic-based regulation of gene expression during epithelial to mesenchymal transition in prostate cells. *BMC Genomics* 2010; 11: 669.
52. Tsai HC, Baylin SB. Cancer epigenetics: linking basic biology to clinical medicine. *Cell Res* 2011; 21: 502–517.
53. Richon VM, Sandhoff TW, Rifkind RA, Marks PA. Histone deacetylase inhibitor selectively induces p21WAF1 expression and gene-associated histone acetylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 10014–10019.
54. Thiagalingam S, Cheng KH, Lee HJ, Mineva N, Thiagalingam A, Ponte JF. Histone deacetylases: unique players in shaping the epigenetic histone code. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 983: 84–100.
55. Popov VM, Wang C, Shirley LA, Rosenberg A, Li S, Nevalainen M, et al. The functional significance of nuclear receptor acetylation. *Steroids* 2007; 72: 221–230.
56. Welsbie DS, Xu J, Chen Y, Borsu L, Scher HI, Rosen N, et al. Histone deacetylases are required for androgen receptor function in hormone-sensitive and castrate-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 958–966.
57. Gong J, Zhu J, Goodman OB, Pestell RG, Schlegel PN, Nanus DM, et al. Activation of p300 histone acetyltransferase activity and acetylation of the androgen receptor by bombesin in prostate cancer cells. *Oncogene* 2006; 25: 2011–2021.
58. Halkidou K, Gaughan L, Cook S, Leung HY, Neal DE, Robson CN. Upregulation and nuclear recruitment of HDAC1 in hormone refractory prostate cancer. *Prostate* 2004; 59: 177–189.
59. Patra SK, Patra A, Dahiya R. Histone deacetylase and DNA methyltransferase in human prostate cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 287: 705–713.
60. Kim NH, Kim SN, Kim YK. Involvement of HDAC1 in E-cadherin expression in prostate cancer cells; its implication for cell motility and invasion. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 404: 915–921.
61. Wedel SA, Sparatore A, Soldato PD, Al-Batran SE, Atmaca A, Juengel E, et al. New histone deacetylase inhibitors as potential therapeutic tools for advanced prostate carcinoma. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 2457–2466.
62. Prensner JR, Chinnaiyan AM. The Emergence of lncRNAs in Cancer Biology. *Cancer Discov* 2011; 1: 391–407.
63. Gibb EA, Brown CJ, Lam WL. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas. *Mol Cancer* 2011; 10: 38.
64. Gibb EA, Vucic EA, Enfield KS, Stewart GL, Loneragan KM, Kennett JY, et al. Human cancer long non-coding RNA transcripts. *PLoS One* 2011; 6: e25915.
65. Huarte M, Guttman M, Feldser D, Garber M, Koziol MJ, Kenzelmann-Broz D, et al. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. *Cell* 2010; 142: 409–419.
66. Gandellini P, Folini M, Zaffaroni N. Towards the definition of prostate cancer-related microRNAs: where are we now? *Trends Mol Med* 2009; 15: 381–390.
67. Ostling P, Leivonen SK, Aakula A, Kohonen P, Makela R, Hagman Z, et al. Systematic analysis of microRNAs targeting the androgen receptor in prostate cancer cells. *Cancer Res* 2011; 71: 1956–1967.
68. Koochekpour S. Androgen receptor signaling and mutations in prostate cancer. *Asian J Androl* 2010; 12: 639–657.
69. Beilin J, Ball EM, Favalaro JM, Zajac JD. Effect of the androgen receptor CAG repeat polymorphism on transcriptional activity: specificity in prostate and non-prostate cell lines. *J Mol Endocrinol* 2000; 25: 85–96.
70. Irvine RA, Ma H, Yu MC, Ross RK, Stallcup MR, Coetzee GA. Inhibition of p160 mediated coactivation with increasing androgen receptor polyglutamine length. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 267–274.
71. Hu SY, Liu T, Liu ZZ, Ledet E, Velasco-Gonzalez C, Mandal DM, et al. Identification of a novel germline missense mutation of the androgen receptor in African American men with familial prostate cancer. *Asian J Androl* 2010; 12: 336–343.
72. Ke XS, Qu Y, Cheng Y, Li WC, Rotter V, Oyan AM, et al. Global profiling of histone and DNA methylation reveals epigenetic-based regulation of gene expression during epithelial to mesenchymal transition in prostate cells. *BMC Genomics* 2010; 11: 669.
73. Popov VM, Wang C, Shirley LA, Rosenberg A, Li S, Nevalainen M, et al. The functional significance of nuclear receptor acetylation. *Steroids* 2007; 72: 221–230.
74. Welsbie DS, Xu J, Chen Y, Borsu L, Scher HI, Rosen N, et al. Histone deacetylases are required for androgen receptor function in hormone-sensitive and castrate-resistant prostate cancer.

- Cancer Res. 2009; 69:958–966.
75. Santer FR, Hoschele PP, Oh SJ, Erb HH, Bouchal J, Cavarretta IT, et al. Inhibition of the acetyltransferases p300 and CBP reveals a targetable function for p300 in the survival and invasion pathways of prostate cancer cell lines. *Mol Cancer Ther.* 2011;10:1644–1655.
76. Gong J, Zhu J, Goodman OB Jr, Pestell RG, Schlegel PN, Nanus DM, et al. Activation of p300 histone acetyltransferase activity and acetylation of the androgen receptor by bombesin in prostate cancer cells. *Oncogene.* 2006; 25:2011–2021.
77. Lin HK, Jez JM, Schlegel BP, Peehl DM, Pachter JA, Penning TM. Expression and characterization of recombinant type 2 3 alpha-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) from human prostate: demonstration of bifunctional 3 alpha/17 beta-HSD activity and cellular distribution. *Mol Endocrinol.* 1997; 11:1971–1984.
78. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, Golub TR, Rubin MA, Penning TM, et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res.* 2006; 66:2815–2825.
79. Gandellini P, Folini M, Zaffaroni N. Towards the definition of prostate cancer-related microRNAs: where are we now? *Trends Mol Med.* 2009;15:381–390.
80. Ostling P, Leivonen SK, Aakula A, Kohonen P, Makela R, Hagman Z, et al. Systematic analysis of microRNAs targeting the androgen receptor in prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2011; 71:1956–1967.
81. Kong D, Heath E, Chen W, Cher M, Powell I, Heilbrun L, et al. Epigenetic silencing of miR-34a in human prostate cancer cells and tumor tissue specimens can be reversed by BR-DIM treatment. *Am J Transl Res.* 2012; 4:14–23.

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

Aspectos físicos de las técnicas elastográficas basadas en ultrasonido

Physical aspects of ultrasound-based elastographic techniques

Ana Cecilia Saavedra¹, Jorge Guerrero², Joseph Pinto², Eduardo González¹, Benjamín Castañeda¹

RESUMEN

La biopsia es el análisis microscópico que verifica la presencia de cáncer. A pesar de ser invasiva y presentar errores de muestreo, es el método más usado en la actualidad. Por otro lado, a pesar de las grandes mejoras en los métodos de diagnóstico por imágenes, todavía no existe un método infalible para la detección y diagnóstico del cáncer. En los últimos 20 años, la elastografía ha aparecido como un conjunto de técnicas que buscan detectar y diagnosticar el cáncer a partir del análisis de la dureza del tejido. La elastografía se basa en la estimación de parámetros de elasticidad de los tejidos. Estos parámetros cambian ante la presencia de una enfermedad como el cáncer. Las técnicas de elastografía muestran imágenes de elasticidad de forma cualitativa y cuantitativa. Específicamente en ultrasonido, las técnicas cualitativas que destacan son: Compresión Elastográfica, Impulso por Fuerzas de Radiación Acústica y Sonoelastografía; mientras que en las cuantitativas destacan: Elastografía por ondas de corte, Imagenología por ondas de corte Supersónicas, Sonoelastografía por interferencia de patrones, y Vibroelastografía. El objetivo de este artículo es explicar los fenómenos físicos en los que se basan estas técnicas.

ABSTRACT

Biopsy is the microscopic analysis that verifies the presence of cancer and, in spite of being invasive and having sampling errors; it is still the standard of care nowadays. On the other hand, technology has greatly improved current medical imaging. However, an infallible imaging modality does not exist yet for the detection and diagnosis of cancer. In the last 20 years, elastography has emerged as a set of techniques which seek to detect and diagnose the cancer based on the analysis of the stiffness of the tissue. Since cancer changes the elasticity of the tissue, elastographic techniques show qualitative and quantitative images of elasticity. Specifically for ultrasound, the most important qualitative techniques are: compression elastography, acoustic radiation force impulse imaging and sonoelastography; while the quantitative techniques are: shear wave elasticity imaging, crawling wave sonoelastography, supersonic shear imaging and vibroelastography. The objective of this work is to present the physics phenomenon behind each technique.

Palabras clave: *Ultrasonido, Elastografía, Impulso por Fuerza de Radiación Acústica, Sonoelastografía, Elastografía por ondas de corte, Sonoelastografía por interferencia de patrones, Imagenología por ondas de corte Supersónicas, Vibroelastografía.*

Keywords: *Ultrasound, Elastography, Sonoelastography, Acoustic Radiation Force Impulse, Shear Wave elastography, Crawling Wave, Supersonic Shear Imaging, Vibroelastography.*

Afiliaciones:

1, Laboratorio de Imágenes Médicas (LIM), Sección Electricidad y Electrónica, Departamento de Ingeniería, Pontificia Universidad Católica del Perú.

2, ONCOSALUD—AUNA

Autor para correspondencia:

Benjamín Castañeda Aphan
Laboratorio de Imágenes Médicas
Pontificia Universidad Católica del Perú.
Av. Universitaria 1801
Lima 32, Perú.
Email: : castaneda.b@pucp.edu.pe

Recibido el 3 de Diciembre de 2014

Aceptado para publicación el 29 de Diciembre de 2014

INTRODUCCIÓN

Los tejidos blandos pueden presentar patologías producidas por una reproducción descontrolada de las células, cuyo resultado es una porción de masa dura denominada cáncer, el cual invade y destruye otras estructuras del cuerpo, constituyendo una amenaza para la vida.

En el 2012 GLOBOCAN reportó la cifra de 8,2

millones de muertes por cáncer,¹ cuya principal razón, en la mayoría de los casos, es la detección tardía.

Una herramienta clínica para la detección es la palpación. Es utilizada en exámenes de próstata, hígado y mama,² en donde se examina la región sospechosa por medio del tacto. A pesar de la factibilidad de este método, está sujeto a la

experiencia de quién lo realiza y a su interpretación. Además, ésta solo tiene acceso a la superficie del tejido y la eficacia de la misma disminuye conforme la lesión es mas profunda. Por esto último, la palpación requiere de una evaluación más rigurosa realizada por un experto.

En el proceso de diagnóstico del cáncer se realizan varias pruebas, las cuales varían dependiendo de la región a examinar. Sin embargo, el método que comprueba la presencia de células anormales en alguna parte del cuerpo es la biopsia. La biopsia es el análisis microscópico de una pequeña porción de tejido, la cual se extrae por punción o por incisión,³ dependiendo del tipo de tejido a extraer o la zona del cuerpo a examinar. Aunque la biopsia es el *gold standard*, es invasiva y requiere anestesia. Además, no siempre el muestreo es la indicado; en ocasiones, se extrae porciones de tejido sano o solo tejido sano, lo cual genera incertidumbre en el diagnóstico y además, posible riesgo de infección.

Una vez que el diagnóstico es positivo, se realizan pruebas para encontrar la extensión del cáncer a otros tejidos (metástasis), utilizando métodos de imágenes de rayos X y tomografía axial computarizada en donde se expone al paciente a energía ionizante. Por lo contrario, un método que no expone al paciente a radiaciones ionizantes, es la resonancia magnética, ya que emite ondas de radio frecuencia. Aun cuando las imágenes que se obtienen son bastante claras y se puede saber el tamaño y las características del tejido, no son de fácil adquisición por su alto costo y por no ser portátiles.

El ultrasonido (US) destaca dentro de las técnicas de imagenología al ser una técnica no invasiva, de bajo costo y accesible que permite la evaluación del tejido en tiempo real y de forma dinámica sin someter al paciente a radiación ionizante.⁴ El ultrasonido se ha convertido en una gran

herramienta para el diagnóstico de cáncer. Por ésta razón, en los últimos 20 años, se han estado desarrollado diversas técnicas que permitan mejorar la calidad de la imagen y que ayuden a obtener una mayor cantidad de datos para un buen diagnóstico, como es el caso de la elastografía, la cual es una modalidad del US.

ELASTOGRAFÍA

La transformación de una célula normal a maligna es un proceso de múltiples pasos. Las células cancerosas tienden a expandirse hasta hacer metástasis, en donde entran en el torrente sanguíneo o vasos linfáticos.⁵

Desde la formación de los tumores, el cáncer modifica las características mecánicas de los tejidos. Gracias a la propiedad elástica, los tejidos tienen la capacidad de deformarse cuando se les aplica una fuerza y de retornar a su forma original al dejar de presionarlos.⁶ En el caso de presentarse un tumor, el tejido pierde parte de ésta capacidad, ya que tiende a ser más duro y menos elástico. Los estudios de elastografía consisten principalmente en obtener parámetros que nos indiquen la dureza del tejido gracias a este cambio físico que se produce en los mismos.⁷ La elastografía fue desarrollada para mejorar las imágenes en resonancia magnética y US. Específicamente, en US, el proceso a realizar se resume en: (1) mover el tejido, (2) medir la respuesta mecánica y (3) deducir las propiedades biomecánicas en base a un modelo.⁸ Dependiendo del tipo de fuerza aplicada, la elastografía se puede clasificar en: cuasiestática, armónica y transitoria.

En la **figura 1** podemos observar una representación de ésta clasificación.

La cuasiestática consiste en la aplicación de una compresión, la armónica en la transmisión de ondas acústicas de baja frecuencia y la transitoria utiliza sonografía ultra rápida para detectar cambios

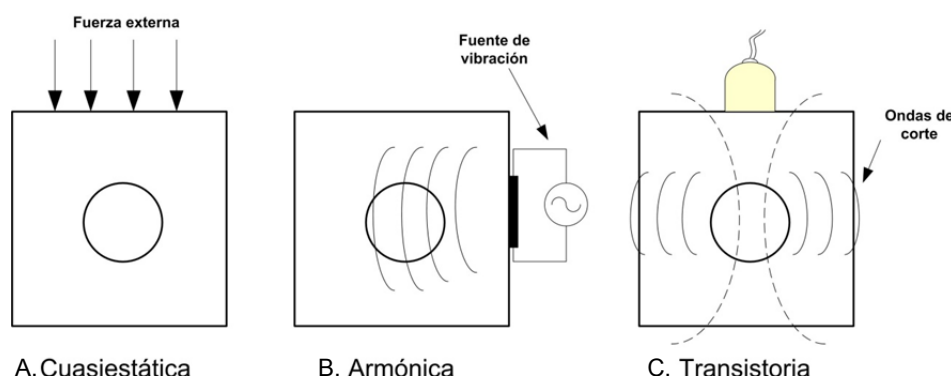


Figura 1. Representación de la clasificación de elastografía de acuerdo a la fuerza aplicada. **A.** Cuasiestática, consiste en generar una compresión en el tejido, tomando imágenes antes y después de la compresión. **B.** Armónica, generada por una fuente de vibración externa y **C.** Transitoria, generada por pulsos de fuerza de radiación acústica.

transitorios en el movimiento de la onda dentro del tejido. Debido a la propiedad del medio de transmisión, la velocidad del sonido está relacionada con la dureza del tejido, es decir, a mayor velocidad más duro y menor velocidad más suave,⁹ podemos determinar la presencia de tumores.

La elastografía se ha utilizado para la detección de cáncer de mama, de tiroides, de próstata, evaluación de ganglio linfáticos y otros tumores.¹⁰ Además de apoyar a la ecografía, no causa complicaciones y no es costosa. Por lo que, en el desarrollo de las diversas técnicas de elastografía, se busca obtener imágenes que indiquen el contorno y el área del tumor, para así brindar información relevante.

En efecto, podemos también clasificar las técnicas de elastografía por el tipo de información que brindan, dividiéndolas en técnicas cualitativas y cuantitativas. El presente trabajo muestra los avances y modelos que se utilizan actualmente para lograr una mejor estimación de imágenes elastográficas. Se empieza por presentar las técnicas más resaltantes tanto cualitativas y cuantitativas de elastografía aplicada a US. Luego, se explicarán las consideraciones que debe tener el operario para obtener buenas imágenes.

TÉCNICAS CUALITATIVAS

Las técnicas cualitativas indican la presencia o ausencia de dureza en la región de interés. Los parámetros cualitativos están enfocados en indicar la dureza relativa entre las diferentes zonas del tejido, es decir, separan los tejidos duros de los blandos y pueden distinguir la presencia de algún bulto. La información obtenida es presentada por medio de imágenes de contraste en una escala de colores que indican dureza y suavidad. Entre las técnicas cualitativas desarrolladas tenemos:

compresión elastográfica, impulso por fuerza de radiación acústica (*Acoustic Radiation Force Impulse*, ARFI) y sonoelastografía.

Compresión elastográfica

La compresión elastográfica fue formulada por Ophir et al. en 1991¹¹. En ésta técnica se comparan las respuestas obtenidas a señales de radio frecuencia emitidas por el ultrasonido antes y después de una ligera compresión cuasiestática en un mismo lugar. El concepto se basa en la relación tensión-deformación bajo la aplicación de una fuerza externa sobre el tejido, similar a los métodos de palpación. Además, aprovechando que los tejidos se deforman al ser sometidos a un empuje y al retirar esta fuerza regresan a su forma inicial, se pueden obtener parámetros elásticos en función a la respuesta luego de la compresión. La compresión se estima calculando la derivada del desplazamiento que tiene el tejido antes y después de la tensión aplicada.¹² Por un lado, los tejidos sanos presentan un módulo de elasticidad bajo, lo cual significa que se comprimen más; mientras que los tejidos duros, presentan un módulo de elasticidad alto y no tienden a comprimirse. En la **figura 2**, podemos observar este comportamiento. El tejido está representado por un resorte; en donde el resorte rojo indica tejido duro y los de color negro tejido blando. Al momento de realizar la compresión, podemos notar que el tejido blando se comprime, mientras que el tejido duro mantiene casi su misma longitud.

Estos desplazamientos son estimados comparando los ecos antes y después de la compresión por métodos de correlación cruzada. Para luego, calculando la derivada de los desplazamientos se pueda obtener la deformación. Estos coeficientes son mostrados usando una escala de colores en la imagen. Se puede implementar en la mayoría de ecógrafos de modo-B, muchos de estos ya vienen

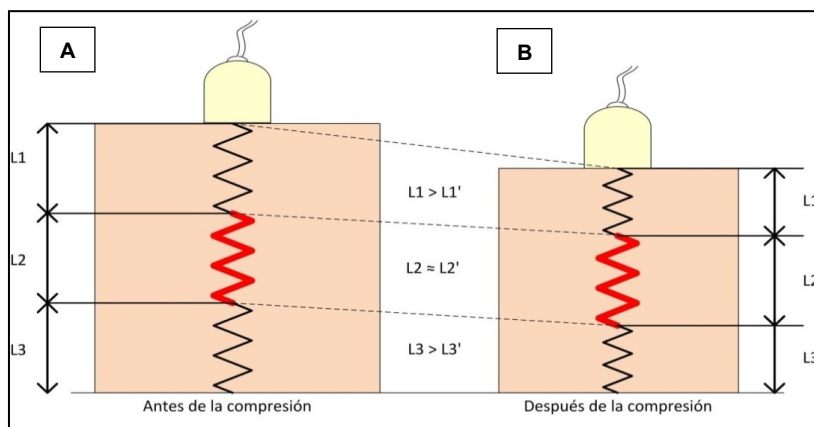


Figura 2. Representación de compresión elastográfica mediante resortes. Los resortes de color rojo representan la parte de tejido duro y los resortes de color negro, el tejido blando. **A.** Tejido antes de la compresión **B.** Tejido después de la compresión, donde el resorte de color rojo no sufre variaciones considerables respecto al resto ($L2 \approx L2'$).

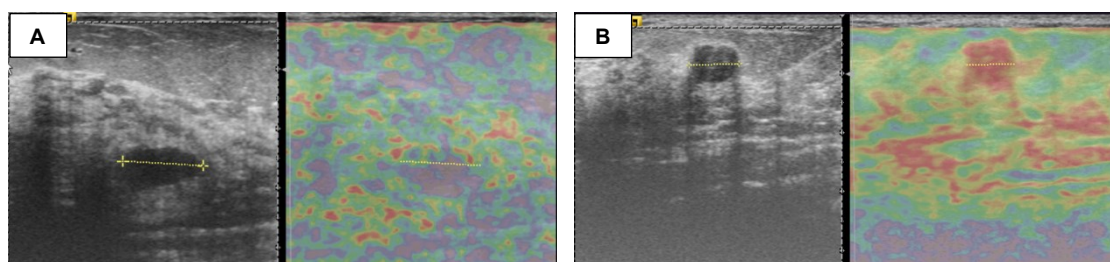


Figura 3. Imágenes obtenidas por compresión elastográfica. A la izquierda la imagen en modo-B y la derecha la imagen a escala de colores. **A.** Tumor en mama benigno. **B.** Tumor en mama maligno.

incluidos con esta modalidad, ya que sólo se necesita de suficiente capacidad para soportar el software. Se ha utilizado para detectar cáncer de próstata, de mama y de hígado. Sin embargo, la calidad de la imagen depende de la experiencia del operador y existe dificultad para procesar imágenes de órganos muy profundos ya que al realizar la compresión, los órganos tienden a desplazarse haciendo al sistema poco confiable.

La **figura 3** muestra imágenes brindadas por la base de datos de Oncosalud por compresión elastográfica.

Impulso por fuerzas de radiación acústica

Posteriormente, Nightingale et al.¹³, desarrollaron la técnica de Impulso por fuerzas de radiación acústica (ARFI por sus siglas en inglés). La distribución espacial de fuerzas de radiación depende de la configuración focal del transductor,¹⁴ es decir, algunos elementos piezoeléctricos son configurados para emitir fuerza de radiación acústica (FRA) y otros para medir la respuesta. Las FRAs son un fenómeno que está enlazado a la atenuación de las ondas acústicas en un medio. En ésta técnica, se aplica un pulso de ésta fuerza de alta intensidad por un tiempo muy corto a la región de interés. Esta fuerza viaja en forma de onda por el tejido y lo desplaza de forma vertical. Éste desplazamiento es capturado por el haz de imagen del transductor. Teniendo información de su posición inicial y la posición que tiene al aplicar la fuerza, se puede estimar cuánto se desplazó y cuánto tiempo tardó en regresar a su posición inicial. De tratarse de un tejido blando, éste tendrá un mayor desplazamiento que uno duro. Asimismo, un tiempo mayor indicará la presencia de un tumor puesto que al ser menos elástico tarda en regresar a su posición inicial a diferencia del tejido normal. La **figura 4** muestra el pulso generado por el transductor y el haz de imagen que captura el desplazamiento del tejido.

En la imagen estimada, las regiones oscuras indican poco desplazamiento (tejido duro) y las regiones claras indican desplazamientos largos (tejido suave).¹⁴ La ventaja principal de ésta técnica

es que las imágenes generadas tienen buena resolución y contraste de la diferencia relativa en la dureza del tejido. Por ello, la técnica ha sido aplicada en la detección de cáncer de mama y cáncer de próstata. Sin embargo, a pesar de no necesitar hardware adicional, ya que las FRA pueden ser generadas por el transductor, el constante envío de ondas de FRA aumenta la temperatura del tejido, limitando la intensidad y el tiempo de exposición al paciente.

Sonoelastografía

Lerner et al.¹⁵ iniciaron los estudios de sonoelastografía. Ésta técnica consiste en excitar el tejido mediante una fuente de vibraciones armónicas externas de baja frecuencia y de baja amplitud generando ondas de corte. Al aplicar baja frecuencia se reduce la atenuación en las ondas de

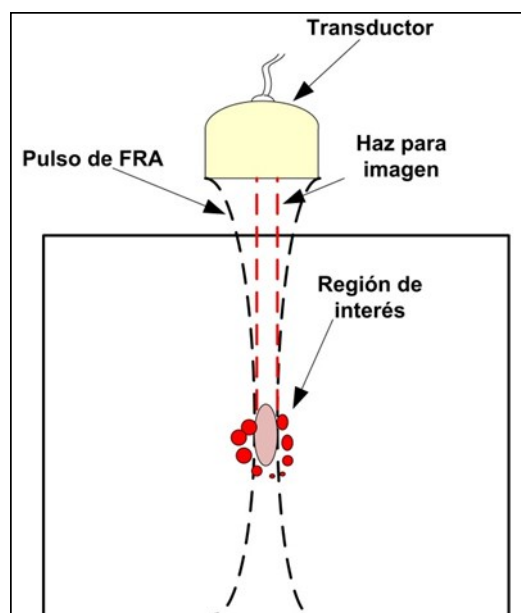


Figura 4. Representación de elastografía mediante impulso por fuerzas de radiación acústica. Un pulso es generado por el transductor, produciendo, en el medio, un desplazamiento, el cual es captado por el haz de imagen del mismo transductor.

corte permitiendo una mayor penetración en el tejido y evitando, al usar baja amplitud en la señal, daños en los órganos o alrededores. Además, al utilizar ultrasonido Doppler, se mide la amplitud de la vibración del tejido en respuesta a las vibraciones aplicadas.

Según Lerner et al.¹⁶, se puede comparar la suavidad relativa de los tejidos, debido a la relación inversa entre la dureza del tejido y la amplitud de la vibración captada por el transductor; de modo que las regiones de alta dureza responderán con poca amplitud, mientras que las regiones suaves responderán con una alta vibración. La **figura 5** muestra una placa metálica conectada a una fuente de vibración, generando ondas en el medio y el transductor colocado al otro extremo recibe las ondas de corte producidas. Asimismo, al aplicar el algoritmo de Doppler, se estima los desplazamientos pico de las partículas en movimiento bajo las excitaciones y analizando la varianza del espectro de energía de los ecos de ultrasonido, el cual es proporcional a la amplitud de vibración local, se logra distinguir entre regiones blandas y duras. Típicamente, la imagen que se muestra de color verde oscuro representa la respuesta de una onda de vibración de baja amplitud, es decir, un tejido duro; mientras que, el color verde claro representa una onda de vibración con amplitud alta lo que significa tejido blando, tal como se observa en la **figura 6**. La falta de vibración revela la presencia de un tumor, señalado por las flechas rojas.

La sonoelastografía ha sido aplicada principalmente en la detección de cáncer de próstata, aunque

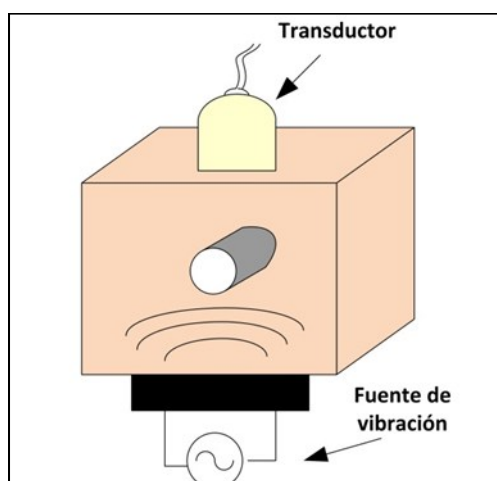


Figura 5. Representación de elastografía por sonoelastografía. Una placa metálica es conectada a una fuente de vibración y colocada a la superficie del tejido y, al otro extremo de la superficie el transductor. Las vibraciones generan ondas de corte en el medio, las cuales son captadas por el transductor.

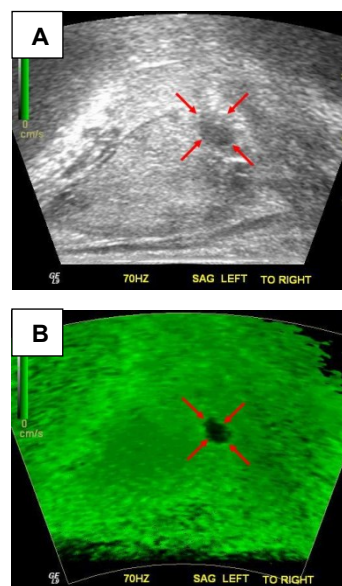


Figura 6. Imágenes obtenidas por sonoelastografía de un estudio de próstata in vivo. **A.** Imagen en modo-B. **B.** Imagen de sonoelastografía. Las flechas de color rojo indican la presencia de tumor.

también en cáncer de seno, hígado y riñón, teniendo un mejor resultado en experimentos in vitro. La principal ventaja es su compatibilidad y fácil implementación en ultrasonidos comerciales. Sin embargo, al aplicar una vibración externa se agrega perturbación y por ende, variación en la medición.

TÉCNICAS CUANTITATIVAS

Las técnicas cuantitativas reconstruyen el módulo de elasticidad de los datos de tensión y estiman una relación de presión.¹⁷ Por otro lado, existen valores establecidos de módulo de elasticidad del tejido para la determinación de cáncer, los cuales pueden ser comparados con parámetros cuantitativos, es decir, que además de brindar una imagen con contraste, muestra parámetros cuantitativos que señalan en qué fase se encuentra el tumor. Entre las técnicas cuantitativas tenemos: Elastografía por ondas de corte (*Shear wave elasticity imaging*, SWEI), sonoelastografía por interferencia de patrones (*Crawling wave*), imagenología por ondas de corte supersónicas (*Supersonic shear imaging*, SSI) y Vibroelastografía.

Shear Wave Elasticity Imaging

Otra técnica que utiliza fuerzas de radiación acústica es SWEI, inicialmente desarrollada por Sarvazyan. De la misma forma que ARFI, algunos elementos piezoeléctricos son configurados para emitir la FRA y otros miden desplazamiento, pero brinda información adicional cuantitativa. Ésta

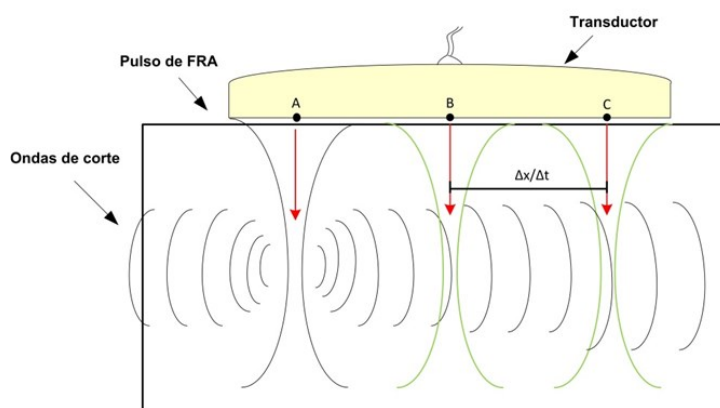


Figura 7. Representación de elastografía por *Shear wave elasticity imaging*. El transductor en el punto A emite pulsos, generando ondas de corte en el medio. El mismo transductor captura información de la onda de corte en los puntos A y B. Para luego, por un algoritmo estimar la velocidad ($\Delta x/\Delta t$) de ésta onda y relacionarlo con la elasticidad del medio.

técnica utiliza ondas de corte inducidas por FRA centrada en un haz ultrasónico.¹⁸ La compresión inducida en el tejido puede ser altamente localizada, ya que las ondas de corte inducidas son atenuadas por una región limitada cerca al centro del haz del ultrasonido.¹⁸ La onda final que recibe el transductor es la propagación de las ondas de corte, las cuales tienen relación con la dureza del tejido. Para poder estimar la velocidad de las ondas de corte, el transductor debe medir la respuesta de al menos dos puntos y mediante algoritmos, teniendo el desplazamiento y el tiempo, obtenemos la velocidad. Además, se necesita de un transductor capaz de capturar miles de imágenes de cuadros por segundo. Entonces, al reconstruir la onda de propagación de velocidad del tejido en la región desplazada de la región de excitación y aplicando algoritmos de correlación cruzada, se muestran imágenes en tiempo real a escala de colores y el módulo de elasticidad de región de interés en kilopascals. La **figura 7** muestra las ondas de corte emitidas por el transductor, las ondas de corte producidas en el medio y la captura de estas ondas por el transductor. SWEI ha sido usado para visualizar hígado, próstata, tiroides y seno con buenos resultados. Asimismo, la ventaja es que

puede utilizar el mismo transductor para generar el desplazamiento del haz ultrasónico y la reconstrucción de las imágenes. Sin embargo, similar a ARFI, produce aumento de temperatura en el tejido.

Crawling Wave

En cuanto a *Crawling Wave*, Wu et al.¹⁹, desarrollaron la técnica basándose en sonoelastografía. Para ello, realizó experimentos con maniqués, a los cuales les aplicaba vibraciones, mediante dos fuentes de vibración mecánicas en forma de barras colocadas en lados opuestos. Como se puede observar en la **figura 8**, dos placas metálicas unidas a dos generadores de ondas son colocadas en las partes laterales del maniquí y el transductor sobre la superficie.

Cada fuente genera ondas desfasadas entre sí, produciendo una interferencia de baja frecuencia, la cual es recibida por el transductor. Luego, mediante algoritmos de correlación, se puede visualizar esta interferencia como unas rayas propagándose lentamente de manera lateral,²⁰ como se observa en la **figura 9**. En el caso de un tejido sin

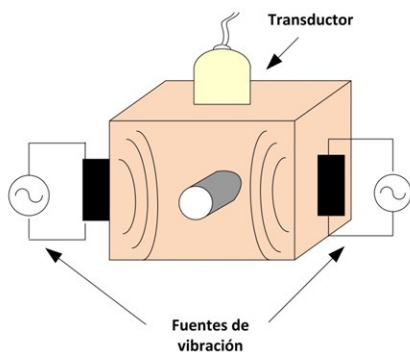


Figura 8. Representación de elastografía por *Crawling Wave*. Dos fuentes de vibración son conectadas a dos placas metálicas, las cuales son colocadas en las paredes laterales del maniquí. Luego, la interferencia de ambas ondas es capturada por el transductor.

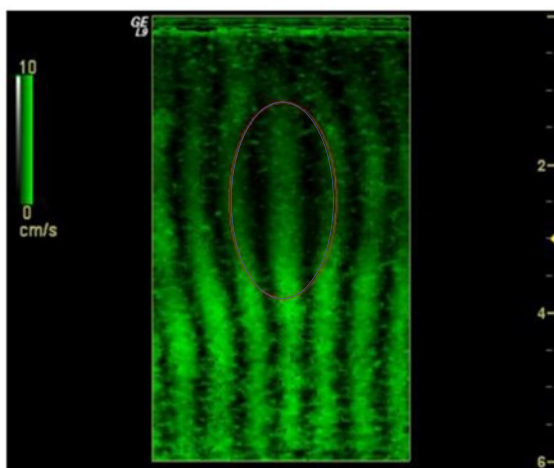


Figura 9. Imagen de la interferencia obtenida por *Crawling wave* de un maniquí. El círculo rojo muestra el área donde existe una mayor longitud de onda y por ende, una velocidad de corte alta.

protuberancia, se observará menor interferencia que uno que presente parte dura. Se ha aplicado en experimentos *in vitro* como en el músculo esquelético humano y en órganos extirpados como la próstata (**figura 10**). A pesar de ser en tiempo real y de mejorar la relación señal a ruido, este método es confiable solo para experimentos *ex vivo*. Principalmente por el tamaño y ubicación de las fuentes, ya que existe dificultad al tratar de colocar las dos fuentes necesarias directamente al cuerpo humano.

Supersonic shear imaging (SSI)

SSI, desarrollada por Bercoff, es una técnica basada en ultrasonido en tiempo real para la visualización de las propiedades viscoelásticas del tejido.²¹ Su funcionamiento consiste en aplicar con el transductor varios haces ultrasónicos continuos

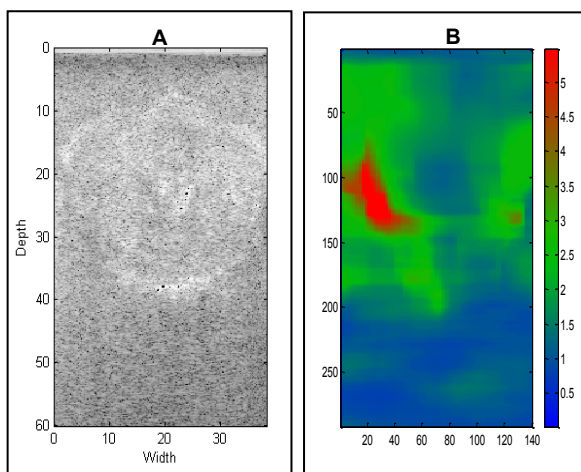


Figura 10. Imágenes obtenidas por *Crawling wave* de un estudio de próstata. **A.** Imagen obtenida en modo B. **B.** Imagen por *Crawling wave* de la estimación de la velocidad de onda de corte.

en una misma región. Éstos generarán pequeñas ondas de corte y formarán dos ondas planas como un cono mostrado en la **figura 11** de color naranja. Al propagarse éstas dentro del medio son poco a poco distorsionadas por las inhomogeneidades del tejido.²¹ Por ello, requiere de un escáner ultrarrápido para que realice ambas acciones: enviar haces ultrasónicos y mostrar la propagación de las ondas de corte resultantes. SSI es capaz de tener una estimación de la elasticidad del tejido en menos de 20 ms y ha sido usado para visualizar hígado y mamas (**figura 12**).

Vibro elastografía

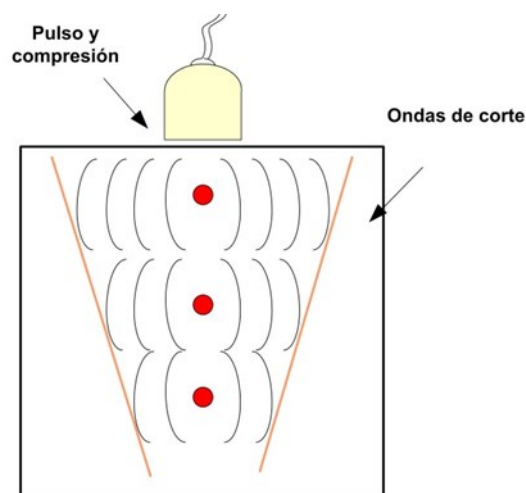


Figura 11. Representación de Elastografía por SSI. Los puntos rojos son los pulsos continuos enviados por el transductor que generando ondas de corte en forma de un cono (líneas de color naranja)

Las técnicas que utilizan vibración externa tienden a tener la dificultad de ser aplicados en órganos *in vivo*. Sin embargo, la vibroelastografía es una nueva técnica desarrollada por Salcudean et al.²² que utiliza una fuente de vibración dinámica en un rango de frecuencias para crear movimiento en el tejido.²³ El transductor, además de recibir las ondas de desplazamiento del tejido, actúa como un vibrador generando la excitación externa (**figura 13**). Por un lado, las imágenes obtenidas de vibroelastografía son mejores que las generadas por las técnicas cuasiestáticas y permite mayor accesibilidad a la región de interés. Sin embargo, las fuerzas de reacción producidas entre el mismo tejido y el vibrador producen una perturbación externa que genera una vibración no deseada la cual se añade a la respuesta del sistema, reduciendo la precisión de los cálculos en el algoritmo y ocasionando variaciones en la imagen de US.²⁴ Asimismo, si se utiliza un vibrador liviano, éste vibrará más; mientras que, uno pesado reduciría la perturbación, pero produciría fatiga al operador. Por ello, se debe incluir al transductor un atenuador capaz de mantener al sistema estable antes cualquier tipo de

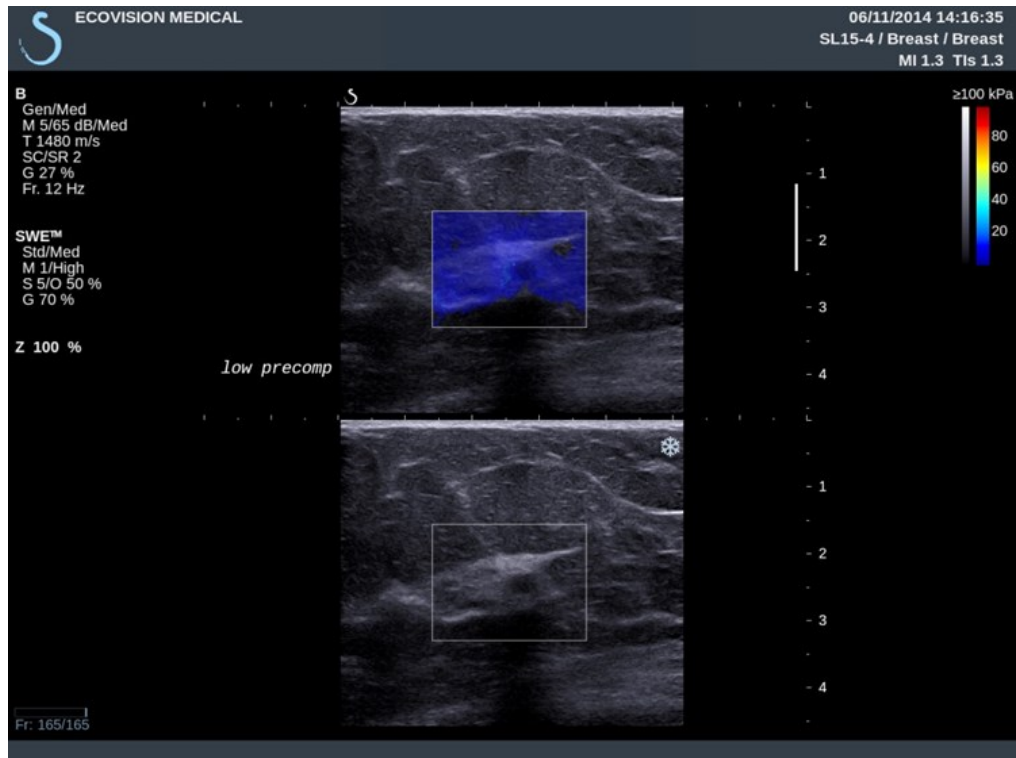


Figura 12. Imagen de elastografía por SSI. El nódulo presenta un valor bajo de elasticidad. Imagen cortesía de Hospicare S.A.C.

perturbación (del operario, del tejido o de la fuente). Por otro lado, los tejidos varían su densidad en diferentes zonas y requieren de vibraciones de diferentes frecuencias. Esta técnica provee de una buena medición de los parámetros de elasticidad y la capacidad de sintonizar frecuencias a las mediciones que se estén realizando.

APLICACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE ELASTOGRAFÍA

Se presenta un resumen mostrando la zona y las condiciones en las que se ha aplicado cada técnica elastográfica (**tabla 1**).

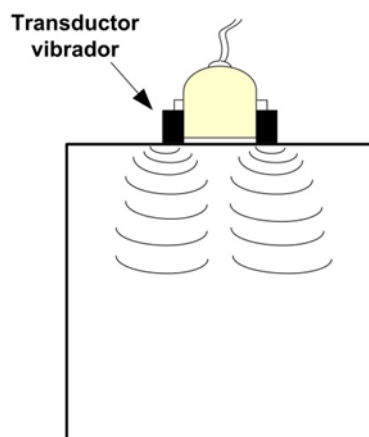


Figura 13. Representación de elastografía por vibroelastografía. El transductor emite vibraciones sobre la superficie y capta las ondas de corte.

Tabla 1. Resumen de aplicaciones típicas de técnicas elastográficas en órganos.

Técnica	Aplicación Clínica	Condiciones	Referencia
Compresión	Mamas	In vivo	25
	Próstata	In vivo	26,27
	Hígado	In vivo	28
ARFI	Caracterización de las arterias: carótida y poplítea	Ex vivo, in vivo	29
	Próstata	Ex vivo	30
	Colorrectal	Ex vivo	31
	Mamas	In vivo	32
	Hígado	In vivo	33
	Ablación de tejido cardíaco	In vivo	34
Sonoelastografía	Hígado	In vivo	35,38
	Mamas	In vivo	35,39
	Riñón	In vivo	35
	Próstata	Ex vivo, in vivo, in vitro	36,37
SWEI	Músculo	Ex vivo	40
	Hígado	In vivo	41
	Próstata,	Ex vivo, in vivo	30
Crawling Wave	Ablación por radiofrecuencia de tumores hepáticos	In vitro	42
	Músculo esquelético humano	Ex vivo, in vivo	43,44
	Próstata	In vitro	45
SSI	Caracterización de las arterias	In vivo	46
	Patologías corneales	Ex vivo, in vivo	47
	Hígado	In vivo	48
	Músculo	In vivo	49
	Mamas	In vivo	50
Vibroelastografía	Próstata	Ex vivo, in vivo	23
	Mamas	In vivo	24

FORMA DE APLICACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE ELASTOGRAFÍA

Para la creación de imágenes, el transductor se coloca sobre la superficie corporal del paciente a través de una capa de gel para eliminar el aire entre las superficies (transductor-piel). Algunos geles tienen una textura bastante rígida, por lo que se debe agregar agua destilada para reducir su rigidez, asegurando que la capa aplicada sea delgada y que permita el acople del transductor.

Asimismo, es primordial que la posición del antebrazo del operario no esté al aire, ya que puede generar alguna compresión o inestabilidad. Paralelamente, el movimiento de respiración del paciente genera desplazamiento en los órganos, por lo que se le debe pedir que por unos instantes no realice ningún movimiento. Esto provoca que el tiempo que tiene el operario para tomar las

imágenes sea reducido y muy probablemente lo deba realizar varias veces. Finalmente, la orientación del transductor afecta el desempeño del algoritmo de elastografía y antes de utilizar el ultrasonido se debe verificar el indicador de calidad.

CONCLUSIONES

La elastografía comprende un conjunto de técnicas no invasivas en imagenología médica, cuyo objetivo es estimar los parámetros de elasticidad del tejido. Dado que el cáncer cambia los parámetros mecánicos del tejido y en particular su dureza, la elastografía ayuda en su detección y diagnóstico. Este artículo de revisión se ha centrado en las técnicas elastográficas que utilizan ultrasonido. Estas técnicas pueden ser cualitativas y cuantitativas, siendo éstas últimas más ventajosas por brindar información numérica del módulo de elasticidad al personal médico lo que puede llevar a

un mejor diagnóstico. La elastografía se ha utilizado extensamente en diferentes órganos tales como próstata, mamas, hígado, riñón y músculo. Este artículo brinda nociones básicas de los fenómenos físicos detrás de cada una de las técnicas y busca con ello una mejor comprensión de las mismas que permita una buena utilización y una adecuada interpretación de la información que proveen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
2. Castañeda B. Extracting Information from Sonoelastographic Images. Doctoral Dissertation. University of Rochester 2009.
3. Wojno K, Hornberger J, Schellhammer P, Dai M, Morgan T. The clinical and economic implications of specimen provenance complications in diagnostic prostate biopsies. *J Urol*. 2014 Nov 14. pii: S0022-5347(14)04864-2.
4. Pineda C, Bernal A, Espinosa R, Hernández C, Marín N, Peña A, et al. Principios Físicos Básicos del Ultrasonido. *Rev. chil. reumatol*. 2009; 25:60-66.
5. Robert J. Biology of cancer metastasis. *Bull Cancer*. 2013; 100:333-42.
6. Parker KJ, Taylor LS, Gracewski S, Rubens DJ. A unified view of imaging the elastic properties of tissue. *J Acoust Soc Am*. 2005; 117:2705-12.
7. Parker, Kevin J. et al. Imaging the elastic properties of tissue: the 20 year perspective. *Phys Med Biol*. 2011; 56:R1-R29.
8. Doyley M. M. Model-based elastography: a survey of approaches to the inverse elasticity problem. *Phys Med Biol*. 2012; 57:R35-R73.
9. Walker, Francis. Ecografía Neuromuscular. Capítulo 1: Principios básicos de ecografía. Edit. Elsevier Saunders 2012.
10. Parra G, Fajardo M, Vergara F, Díaz I, De Nubila E. Elastografía: Un nuevo Método Diagnóstico. *Rev. colomb. Radiol* 2006; 17:1982-1985.
11. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrasound Imaging* 1991; 13:111-34.
12. Varghese T, Ophir J. A theoretical framework for performance characterization of elastography: the strain filter. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 1997; 44:164-72.
13. Palmeri ML, Nightingale KR. On the thermal effects associated with radiation force imaging of soft tissue. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2004; 51:551-65.
14. Nightingale KR, Palmeri ML, Nightingale RW, Trahey GE. Finite element analysis of radiation force induced tissue motion with experimental validation. *Ultrason. Symp*. 1999; 2:1319-23.
15. Gao L, Parker KJ, Alam SK, Lerner RM. Sonoelasticity imaging: Theory and experimental verification, *J Acoust Soc Am*. 1995; 97:3875-86.
16. Lerner RM, Huang SR, Parker KJ. "Sonoelasticity" images derived from ultrasound signals in mechanically vibrated tissues. *Ultrasound Med Biol* 1990; 16:231-239.
17. Nightingale KR, Rouze NC Wang MH, Liang Zhai, Palmeri ML. Comparison of qualitative and quantitative acoustic radiation force based elasticity imaging methods. *Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, 2011 IEEE International Symposium on 2011; 1606-1609.
18. Castaneda B, Ormachea J, Rodríguez P, Parker KJ. Application of Numerical Methods to Elasticity Imaging. *Mol Cell Biomech*. 2013; 10:43-65.
19. Wu Z, Taylor LS, Rubens DJ, Parker KJ. Sonoelastographic imaging of interference patterns for estimation of the shear velocity of homogeneous biomaterials. *Phys Med Biol*. 2004; 49:911-22.
20. Wu Z, Hoyt K, Rubens DJ, Parker KJ. Sonoelastographic imaging of interference patterns for estimation of shear velocity distribution in biomaterials. *J Acoust Soc Am*. 2006; 120:535-45.
21. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, IEEE Transactions on*. 2004; 51: 396-409.
22. Rivaz H, Rohling R. A Hand-Held Probe for Vibro-Elastography. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2005; 8:613-20.
23. Salcudean SE, French D, Bachmann S, Zahiri-Azar R, Wen X, Morris WJ. Viscoelasticity Modeling of the Prostate Region. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2006; 9:389-96.
24. Eskandari H, Salcudean S.E, Rohling R, Baghani A, Frew S, Gordon P.B, et al. Identifying Malignant and Benign Breast Lesions Using Vibroelastography. *IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)* 2013; 25-28.
25. Garra BS, Cespedes EI, Ophir J, Spratt SR, Zurbier RA, Mag-nant CM, et al. Elastography of breast lesions: initial clinical results. *Radiology*. 1997; 202:79-86.
26. Curiel L, Souchon R, Rouvière O, Gelet A, Chapelon JY. Elastography for the follow-up of high intensity focused ultrasound prostate cancer treatment: initial comparison with MRI. *Ultrasound Med Biol*. 2005; 31:1461-8.
27. Pesavento A, Lorenz A. Real time strain imaging and in vivo applications in prostate cancer. *Ultrasonics Symposium IEEE* 2001; 2:1647-1652.
28. Righetti R, Kallel F, Stafford RJ, Price RE, Krouskop TA, Hazle JD, et al. Elastographic characterization of HIFU-induced lesions in canine livers. *Ultrasound Med Biol*. 1999; 25:1099-113.
29. Trahey GE, Palmeri ML, Bentley RC, Nightingale KR. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging of the Mechanical Properties of Arteries: In vivo and ex vivo results *Ultrasound Med Biol*. 2004; 30:1163-71.
30. Liang Zhai, Madden J, Mouraviev V, Polascik T, Nightingale K. Correlation Between SWEI and ARFI Image Findings in ex vivo Human Prostates. *IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)* 2009; 523-526.
31. Palmeri ML, Frinkley KD, Zhai L, Gottfried M, Bentley RC, Ludwig K, et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging of the gastrointestinal tract. *Ultrasound Imaging*. 2005; 27:75-88.
32. Sharma AC, Soo MS, Trahey GE, Nightingale KR. Acoustic radiation force impulse imaging of in vivo breast masses. *Ultrasonics Symposium IEEE* 2004; 1:728-731.
33. Fahey BJ, Nelson RC, Bradway DP, Hsu SJ, Dumont DM, Trahey GE. In vivo visualization of abdominal malignancies with acoustic radiation force elastography. *Phys Med Biol*. 2008; 53: 279-293.
34. Hsu SJ, Wolf PD, Fahey B, Pinton GF, Dumont DM, Trahey GE. In vivo acoustic radiation force impulse imaging of cardiac ablations. *Ultrasonics Symposium IEEE* 2005; 2:1117-1121.
35. Parker KJ, Lerner RM. Sonoelasticity of organs: shear waves ring a bell. *J Ultrasound Med*. 1992; 11:387-92.
36. Castaneda B, Hoyt K, Westesson K, An L, Yao J, Baxter L, et al. Performance of three-dimensional sonoelastography in prostate cancer detection: A comparison between ex vivo and in vivo experiments. *International Ultrasonics Symposium (IUS) IEEE* 2009, 519-522.
37. Taylor LS, Rubens DJ, Porter BC, Wu Z, Baggs RB, di Sant'Agnese PA, et al. Prostate Cancer: Three-dimensional Sonoelastography for in Vitro Detection. *Radiology*. 2005 Dec; 237:981-5.
38. Gheorghe L, Iacob S, Gheorghe C. Real-time sonoelastography - a new application in the field of liver disease. *J Gastrointest Liver Dis*. 2008; 17:469-74.
39. Yerli H, Yilmaz T, Kaskati T, Gulay H. Qualitative and semi-quantitative evaluations of solid breast lesions by sonoelastography. *J Ultrasound Med*. 2011; 30:179-86.
40. Andreev VG, Dmitriev VN, Pishchal'nikov YuA, Rudenko OV, Sapozhnikov OA, Sarvazyan AP. Observation of shear waves excited by focused ultrasound in a rubber-like medium. *Acoust. Phys*. 1997; 43: 23-128.
41. Nightingale KR, Zhai L, Dahl JJ, Frinkley KD, Palmeri ML. Shear wave velocity estimation using acoustic radiation force impulsive excitation in liver in vivo. *Proc IEEE Ultrason Symp*. 2006; 1:1156-1160.
42. Hoyt K, Castaneda B, Parker KJ. Two-dimensional sonoelastographic shear velocity imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2008; 34:276-88.
43. Hoyt K, Castaneda B, Parker KJ. 5C-6 Muscle tissue characterization using quantitative sonoelastography: preliminary results. *Proc. IEEE Ultrason Symp*. 2007; 365-8.
44. Hoyt K, Kneezel T, Castaneda B, Parker KJ. Quantitative sonoelastography for the in vivo assessment of skeletal muscle viscoelasticity. *Phys Med Biol*. 2008; 53:4063-80.
45. Lin K, McLaughlin JR, Thomas A, Parker K, Castaneda B, Rubens DJ. Two dimensional shear wave speed and crawling wave speed recoveries from in vitro prostate data. *J Acoust Soc Am*. 2011; 130:585-98.
46. Couade M, Pernot M, Tanter M, Prada C, Messas E, Fink M.

Non-invasive quantitative imaging of arterial wall elasticity using supersonic shear imaging. IEEE Ultrasonics Symposium. 2008; 946 – 949.

47. Tanter M, Touboul D, Gennisson JL, Bercoff J, Fink M. High-Resolution Quantitative Imaging of Cornea Elasticity Using Supersonic Shear Imaging. IEEE Trans Med Imaging. 2009; 28:1881-93.
48. Deffieux T, Gennisson JL, Muller M, Couade M, Bercoff J, Tanter M, et al. The supersonic shear imaging as a quantitative tool for imaging in vivo liver stiffness. Proc Inter Conf Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity 2007; 84.
49. Deffieux T, Gennisson JL, Tanter M, Bercoff J, Fink M. Mechanical muscle properties: transient elastography and 3D ultrasound fast imaging. Proc Inter Conf Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity 2007; 84.
50. Tanter M, Bercoff J, Athanasiou A, Deffieux T, Gennisson JL, Montaldo G, et al. Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: Initial clinical results using supersonic shear imaging. Ultrasound Med Biol. 2008; 34:1373-86.

Financiamiento

Proyecto 205-FinCYT-IA-2013

Proyecto DGI-PUCP 2015-1-0077

Agradecimientos

Este artículo ha sido desarrollado en el marco del CONTRATO N° 205-FINCYT-IA-2013 “APLICACIÓN DE SONOELASTOGRAFÍA CUANTITATIVA COMO HERRAMIENTA DE DETECCIÓN DE CÁNCER DE MAMA” y del proyecto DGI-PUCP N° 2015-1-0077 “VALIDACIÓN DE VIBROELASTOGRAFÍA COMO HERRAMIENTA DE DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA EN LA POBLACIÓN PERUANA”.

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

Características radiológicas del cáncer de mama triple negativo.

Radiological features of triple-negative breast cancer

Jorge Aguilar¹, Jorge Guerrero¹, Carlos Vigil¹, Jaime Ponce¹, Mercedes Montenegro¹, Rosa Laines¹.

Afiliaciones:

1. Unidad de Mama Oncosalud-Auna

Autor para correspondencia:

Jorge Aguilar

Unidad de Mama Oncosalud-Auna

Av. Guardia Civil 571, San Borja

Teléfono: 511 5137900

E-mail: jorge_aguil@yahoo.es

Recibido el 1 de Diciembre de 2014

Aceptado para publicación el 13 de Diciembre de 2014

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es un tipo de cáncer de mama no tan infrecuente en pacientes hispanos y de raza negra. Se calcula que la frecuencia en el Perú es del 21,3 %¹, siendo mayor que en los países con etnia caucásica. Asimismo, está íntimamente relacionado a mutaciones del gen BRCA1 al igual que otros tipos de cáncer hereditario.

El estudio inmunohistoquímico juega un rol fundamental en la tipificación del CMTN. Se caracteriza por no expresar receptores hormonales de estrógeno, progesterona y del receptor HER2, además está asociado con un nivel de expresión mayor del 14% del marcador Ki67.²⁻⁴

El CMTN tiene algunas características epidemiológicas diferentes al cáncer de mama dependiente de hormonas; por ejemplo, en cuanto a factores de riesgo, no tiene relación con la obesidad, el tabaco, ni con el alcohol, o con la nuliparidad, considerándose a la gestación como factor de riesgo. Además, se advierte en diferentes estudios que se presenta en pacientes mas jóvenes que aquellas con otros tipos de cáncer de mama, siendo el rango de edad más frecuente entre los 40 y los 60 años (**figura 1**).²⁻⁵

Otra de las características clínicas importante es que la mayoría de pacientes acude a consulta por nódulo, o masa palpable. Los reportes mencionan que más del 70% de las lesiones son clínicamente palpables, es decir, son mayores a 2 cm (**figura 2**). El tamaño de los nódulos en aproximadamente el 50% de los casos, se encuentra entre los 2-5 cm, y en el 26% es mayor a 5 cm.³⁻⁵

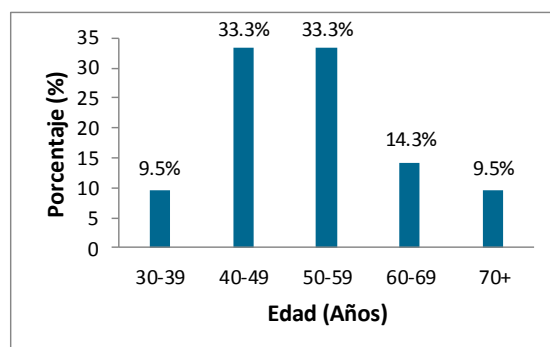


Figura 1. Distribución por grupos etarios en una serie de 21 casos de CMTN atendidos en Oncosalud-AUNA.

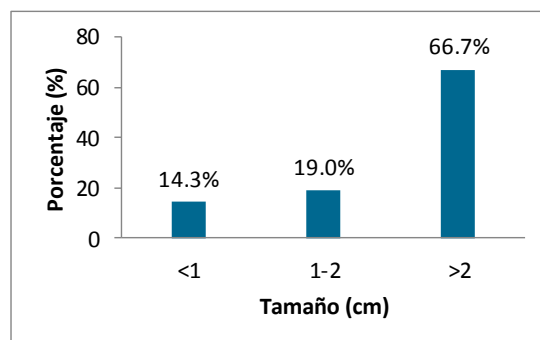


Figura 2. Distribución del tamaño de los nódulos o masa palpable en una serie de 21 casos de CMTN atendidos en Oncosalud-AUNA.

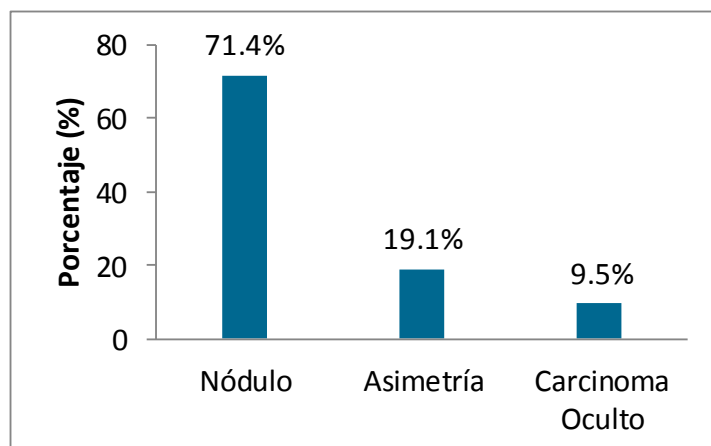


Figura 3. Distribución de los hallazgos mamográficos en una serie de 21 casos de CMTN tratados en Oncosalud-AUNA

Se presenta generalmente en patrones de densidad mamaria ACR 3(c) y ACR 4(d),⁶ siendo su forma de presentación mamográfica más frecuente, como un carcinoma de intervalo de rápido crecimiento, cuya lesión predominante es la de un nódulo o masa de reciente aparición, incrementada de densidad, de contornos indistintos y poco definidos en aproximadamente el 73% de los casos,^{3,4} necesitando muchas de las veces, realizar estudios complementarios de compresión focal ó de tomosíntesis 3D para valorar sus contornos y poder delimitar adecuadamente la lesión. Otras de las formas de presentación, son asimetrías focales o globales en aproximadamente un 10% y muy rara vez como distorsión de la arquitectura.^{5,7} Es conveniente mencionar que es muy rara su asociación con las microcalcificaciones, la explicación sugerida para este fenómeno es que la fase invasora se sobrepone a la fase *in situ*.⁷⁻⁹ Por otro lado, hasta un 35% de los casos se presentan como carcinoma oculto,^{4,5,7} encontrándose por encima del promedio reportado para otros subtipos de cáncer de mama, que presentan una frecuencia de 7% a 10%,^{4,8} de allí que la clínica juega un rol importante en la identificación de estas lesiones, sobre todo, cuando son de tamaño pequeño (**figura 3**).

El estudio de ecografía mamaria juega un rol fundamental tanto en el diagnóstico precoz de esta enfermedad, como también en su pronóstico y seguimiento, ya que permite evaluar sus características internas y externas, así como sus dimensiones y la afectación ganglionar presente hasta en un 45% de los casos.^{3-5,8}

Ecográficamente, esta enfermedad se presenta generalmente como un nódulo o una masa sólida ovalada o redondeada y rara vez irregular con el eje

mayor paralelo a la piel, hipoecogénico de contornos circunscritos con micro o macrolobulaciones, que presenta refuerzo posterior y no se asocia a la presencia de microcalcificaciones, características muchas de ellas de benignidad, y que pueden dar lugar a confusión y a no realizar el diagnóstico correcto, haciendo diagnóstico diferencial con lesiones benignas como el fibroadenoma atípico, tumor filodes, u otras veces, por su sangrado interno o necrosis, con quistes complejos y rara vez, con patologías inflamatorias como la mastitis. Asimismo, al estudio doppler, estas lesiones muestran poca vasculatura intralesional central, pero con vasos aferentes y periféricos, de allí que es importante reconocer y tener en mente sus características ecográficas para no dejar de diagnosticarla correctamente y sugerir su estudio histológico percutáneo.^{3,4,8}

El estudio de resonancia magnética tiene una sensibilidad de hasta el 100%, con una especificidad entre el 77% al 97%, muy superior comparado con otros subtipos de cáncer de mama, pero al ser un examen costoso y poco accesible a los servicios de salud, generalmente no se utiliza en el diagnóstico precoz, sino que sirve de apoyo en los casos de duda o sospecha, así como también para valorar la extensión de la enfermedad, multifocalidad, multicentricidad, o valorar la respuesta al tratamiento neoadyuvante.⁵ Su forma de presentación es en la mayoría de los casos es como un nódulo o masa altamente captadora de la sustancia de contraste, a veces con zona de necrosis interna y con captación periférica en forma de anillo, presentando la característica curva tipo III o *wash out*, propia de las enfermedades neoplásicas.³⁻⁵

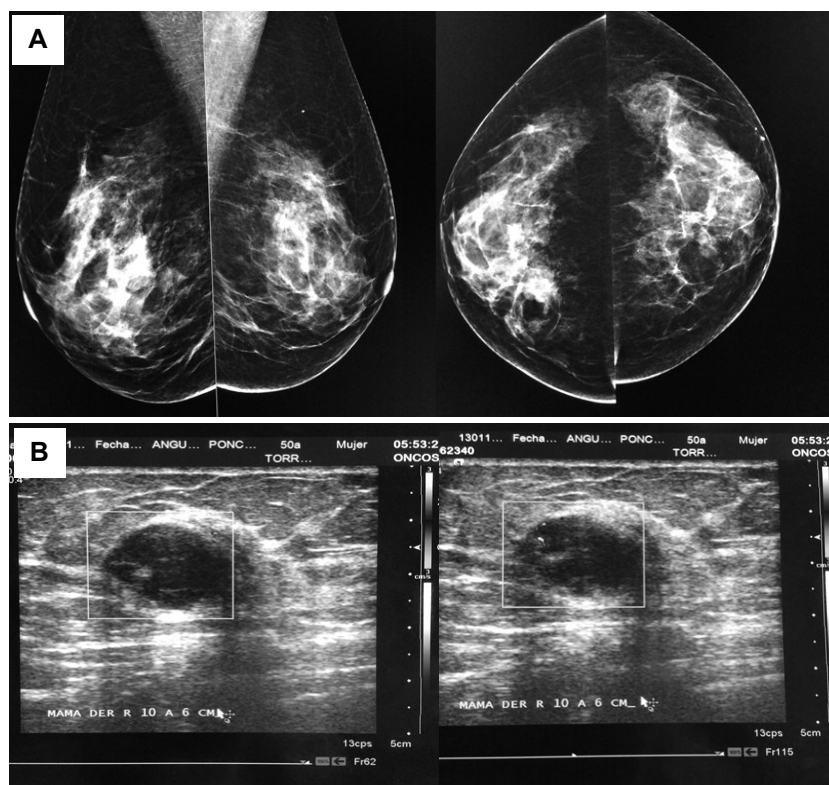


Figura 4. Paciente de 42 años atendida en Oncosalud – AUNA, con nódulo palpable de reciente aparición con estudios previos de mamografías anuales negativos (cáncer de intervalo). **A.** Mamografías que muestran presencia de nódulo incrementado de densidad de contornos indistintos sin presencia de microcalcificaciones, de reciente aparición en el cuadrante superior interno de la mama derecha (categoría BI-RADS 4C). **B.** Estudios ecográficos que muestran nódulo sólido hipoeocogénico circunscrito con eje mayor paralelo a la piel, hipovascular y con refuerzo posterior (categoría BI-RADS 4A).

REFERENCIAS

1. 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 Peruvian hospital database. Clin Breast Cancer 2010; 10: 294-300.
2. Zaharia M, Gómez H. Cáncer de mama triple negativo una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. Revista Médica Peruana Exp Salud Pública 2013;30: 649-656.
3. Horvath E, Bañuelos O, Silva C, Mondaca J, González P, Gallegos M. y col. Cáncer de mama triple negativo ¿Cómo se ve en imágenes?. Rev. chil. radiol 2012; 18: 97-106.
4. Hernández J, Villaseñor Y, Pérez I. Cáncer de mama triple negativo experiencia en pacientes del Incan. Tesis doctoral 2010.
5. Sentis M, Tortajada L. Características de imagen del carcinoma triple negativo. Revista de Senología y patología mamaria. Rev Senol Patol Mamar. 2012;25:22-31.
6. American College of Radiology (ACR). ACR BI-RADS. In: ACR breast imaging reporting and data system, breast imaging.
7. Schrading S, Kuhl C. Mammographic, US, and MR Imaging Phenotypes of Familial Breast Cancer. Radiology 2008; 246: 58-70.
8. Foulkes W, Smith I, Reis-Filho J. Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2010; 363: 1938-1948.
9. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. J Clin Oncol 2008; 26: 2568-2581.

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

ERRATUM

El número 1 del volumen 4 de Carcinomas contiene un error en el artículo de la página 37 con respecto a la autoría del mismo, la cual debería ser Fernando Salas¹, Fanny Via Y Rada¹, Alejandro Kobashigawa¹, Cesar Torres², Pilar Milla³, Gloria Huaracaya², Carlos Aliaga¹

Carcinos se encuentra indizada en:

LIPECS

Base de datos de la Literatura Peruana en Ciencias de la Salud

<http://repebis.upch.edu.pe/php/index.php>



Sistema de Bibliotecas Virtuales—UNMSM

<http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/carcinos/portada.htm>



EBSCO

<http://search.ebscohost.com>



Free Medical Journals

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

Journals for Free

Journals for Free

<http://www.journals4free.com/link.jsp?l=26115401>

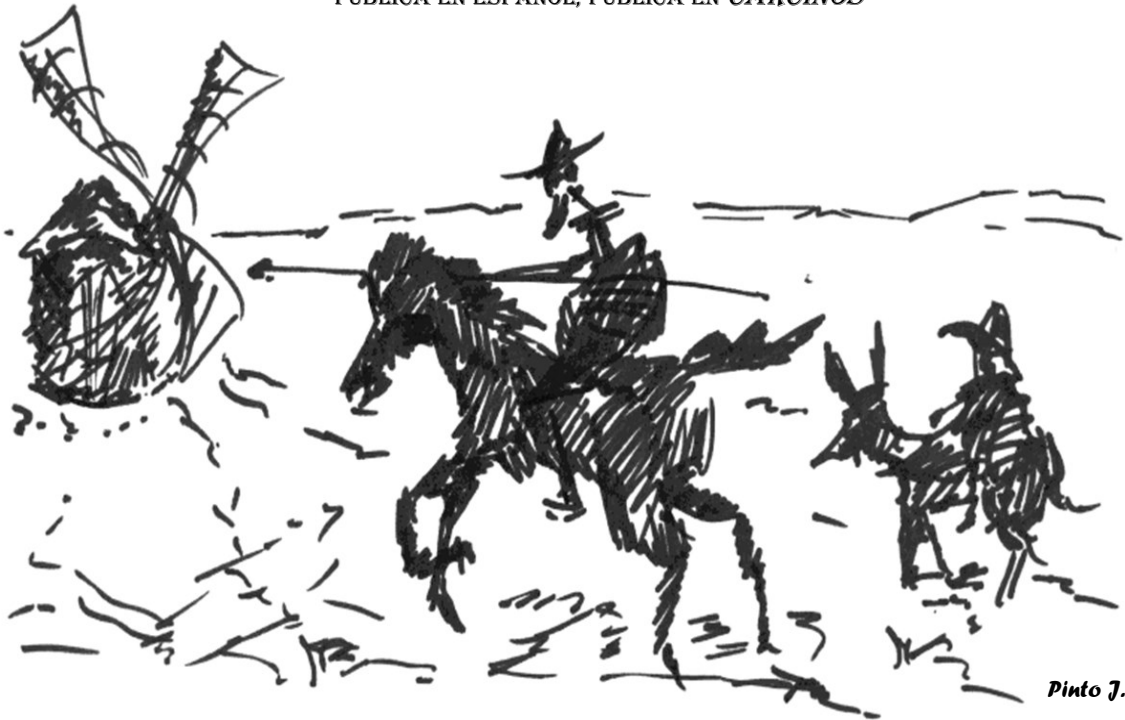
Encuétranos también en:



Oncosalud

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

PUBLICA EN ESPAÑOL, PUBLICA EN *CÁNCER*



Pinto J.

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

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

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

Los editores de la revista *Carcinos* dan la bienvenida a las contribuciones realizadas por los investigadores y que ven en nosotros un medio de difusión de sus investigaciones científicas. Nuestra revista está dirigida principalmente a profesionales de la salud que se desempeñan en las diferentes áreas que la oncología pueda involucrar y, en forma secundaria, pero no menos importante, esta dirigida a cualquier lector interesado en obtener conocimientos sobre los temas tratados en nuestra revista, y en quienes esperamos, el cáncer se torne en un tema de interés.

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

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

1. RESPONSABILIDAD DE LOS AUTORES

La principal responsabilidad de los autores es asegurar que todos los individuos incluidos como coautores hayan contribuido en la investigación que originó en manuscrito. Los requerimientos para autoría pueden verificarse en la web del ICMJE (http://www.icmje.org/ethical_1author.html). 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, sobrevivida a "x" años, o diferencias en la proporción de éxitos de tratamiento).

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

2. AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN

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

3. ACEPTACIÓN DE LOS MANUSCRITOS:

Para que un artículo sea publicado en *Carcinos*

debe ser aprobado por dos revisores.

4. PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

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

El manuscrito debe tener la siguiente estructura:

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

Título: Considerar un título breve e informativo,

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

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

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

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

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

Agradecimientos: Indicar que personas contribuyeron con la realización del estudio

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

Autor para la correspondencia: Nombre del autor a la que la correspondencia debe ser

dirigida. Se debe Incluir la dirección postal y el correo electrónico.

4.2. Resumen:

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

4.3. Introducción:

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

4.4. Métodos:

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

4.5. Resultados:

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

4.6. Discusión:

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

4.7. Referencias:

Listar las referencias utilizadas en el orden en el que aparecen en el manuscrito. Las referencias se redactarán siguiendo las normas del *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to*

Biomedical Journals. Ver ejemplos en: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

5.- CATEGORÍAS DE LOS MANUSCRITOS:

Editorial:

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

Artículos originales:

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

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

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

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

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

Reporte de casos:

Contiene una página de título, un resumen en español (no mayor a 200 palabras), un resumen en inglés, una introducción, el reporte del caso, la

discusión y las referencias. El reporte del caso no debe exceder de las 1500 palabras.

Artículos de Revisión:

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

Correspondencia:

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

Erratum:

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

6.- ENVÍO DE LOS MANUSCRITOS:

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

CLÍNICA DE ALTA ESPECIALIDAD



REUNIMOS TODO LO QUE NECESITAS PARA VENCER EL CÁNCER

La primera Clínica de Alta Especialidad del Perú ha sido creada para brindar un servicio integrado en prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer, con lo más avanzado en tecnología y bajo la dirección del mejor staff de médicos oncólogos del país.



Centro quirúrgico

El mejor tratamiento oncológico

Sncosalud
auna

TU SALUD EXIGE MÁS



CENTROS DE EXCELENCIA:



Centro de Maternidad

Diseñado para brindar una experiencia diferente y única a la familia, con seguridad para la madre y el recién nacido. Cuenta con 6 suites de parto integral conectadas con las salas de cesárea y la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).



Unidad de Emergencias

Cuenta con un destacado equipo de médicos emergencistas, procesos que optimizan los tiempos de atención médica y una infraestructura 100% conectada con áreas claves de la clínica, como salas de trauma shock, centro de imágenes, helipuerto, entre otros.



Unidad Cardiovascular

De alta capacidad resolutive, ofrece todos los servicios requeridos para la prevención, detección temprana y tratamiento de diversas enfermedades del corazón.



Clínica Delgado
auna

AV. ANGAMOS 2550, QUINTA ETAPA, ZONA GENERAL DELGADO, IMPERIAL, QZ

☎ 91 730 0000

🌐 WWW.CLINICADELGADO.QZ

UN NUEVO ESTÁNDAR EN SALUD