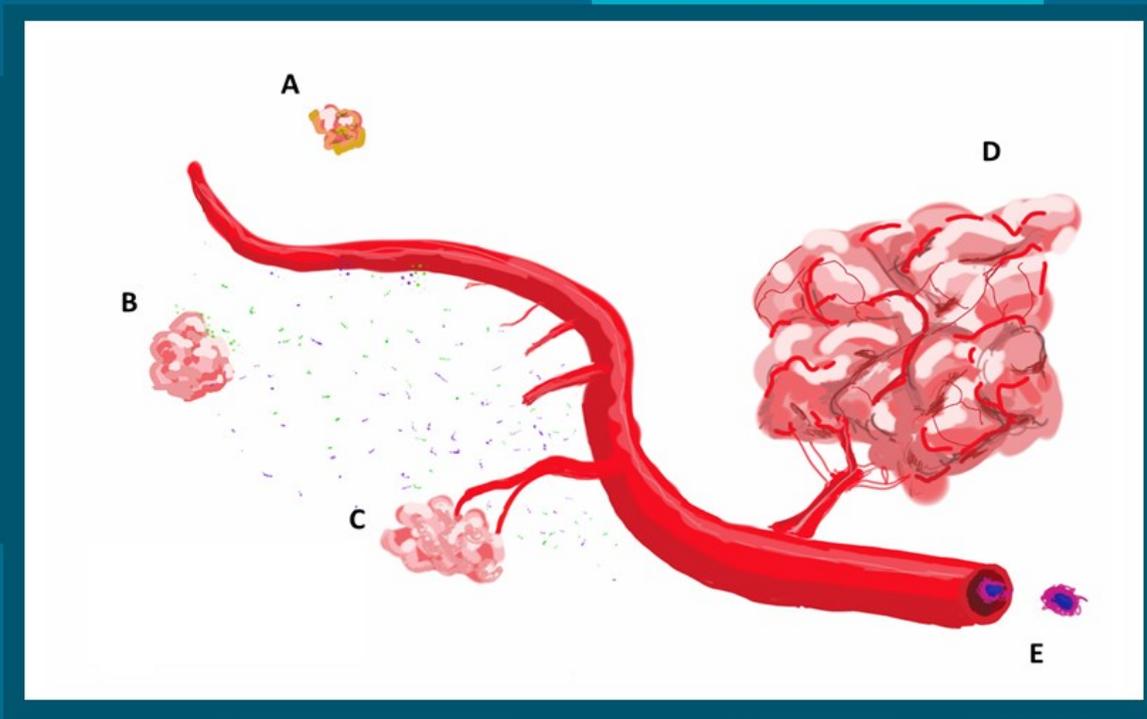


# Carcinos

*Revista de Investigación Oncológica*



Volumen 5 Número 2 Octubre 2015

# *Carcinos*

Καρκίνος

## **Director**

Dr. Alfredo Aguilar Cartagena

## **Editor General**

Dr. Henry Gómez Moreno

## **Editor Científico**

Dr. Carlos Vallejos Sologuren

## **Co-editor General**

Blgo. Joseph Pinto Oblitas

## **Editor de Estilo**

Blga. Jhajaira Araujo Soria

## **Comité Editor**

Dr. Franco Doimi García  
Oncosalud—AUNA.

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

Dr. Luis Mas López  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Dr. Alfredo Moscol Ledesma  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Dr. José Sullón Olaya  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Gustavo Sarria  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Silvia Neciosuop  
Oncosalud—AUNA.

Dr. María Berenguel  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Richard Dyer  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Jorge Guerrero  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Frank Young  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Jaime Ponce  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Fernando Salas  
Oncosalud—AUNA.

Lic. Maricarmen Alfaro  
Oncosalud—AUNA.

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

## **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.

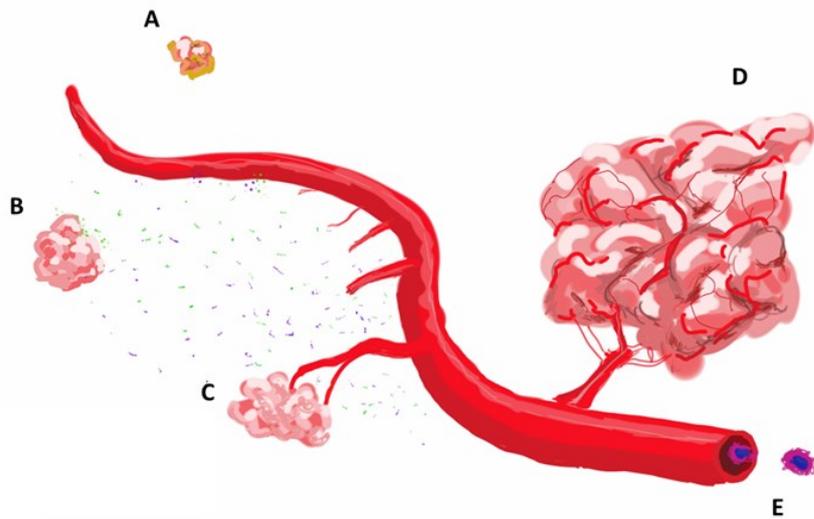
Cualquier publicación del contenido presentado en esta revista queda autorizada siempre y cuando se cite la fuente de origen.

# *Carcinos*

*Καρκίνος*

*Revista de Investigación Oncológica*

**Número 2, Volumen 5, Octubre, 2015**



**Imagen de la portada:** Proceso de neoangiogenesis. (ver artículo de revisión de Pinto 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 2231

Fax: ++511 224 2483

Email: [carcinos@oncosalud.com.pe](mailto:carcinos@oncosalud.com.pe)

Tiraje: 1500 ejemplares

Impreso por CIMAGRAF

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

Octubre 2015

**oncosalud**  
auna

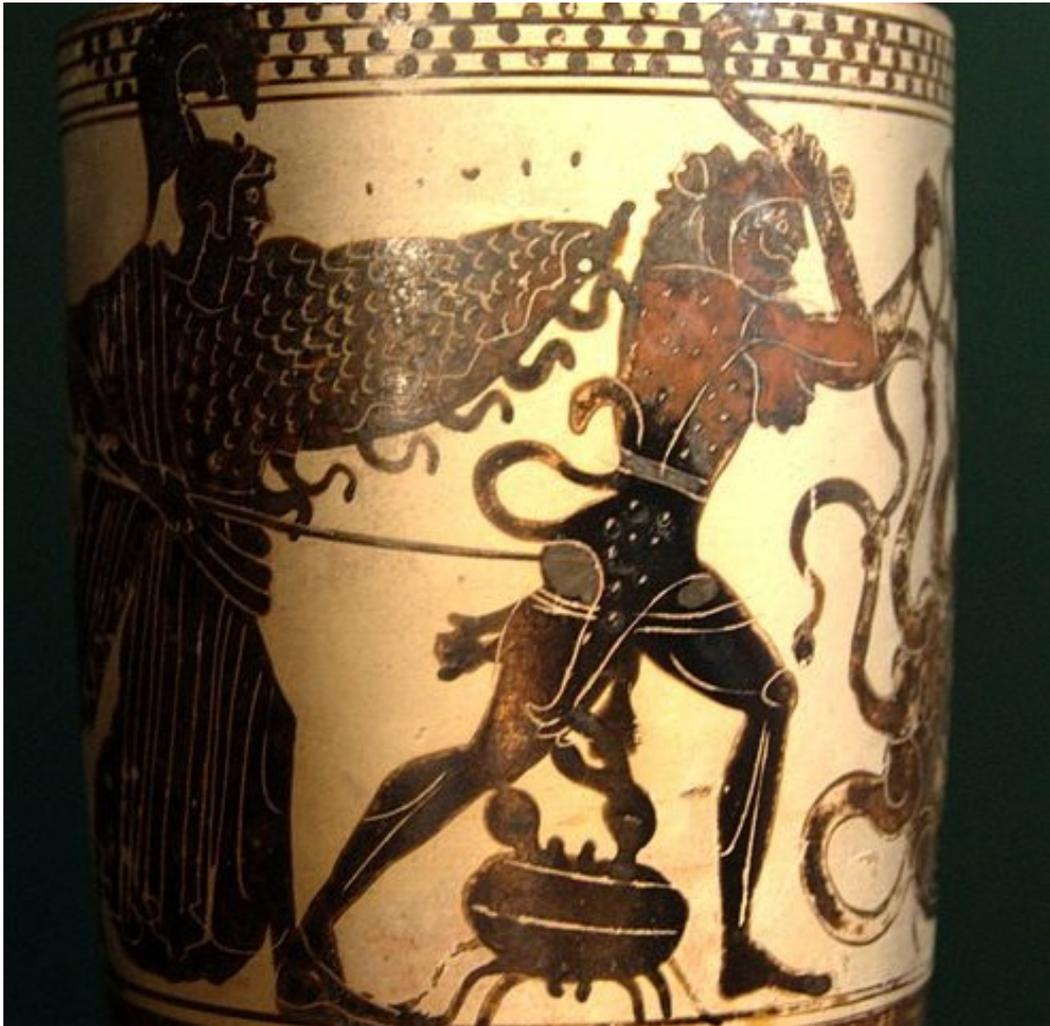


Figura: Carcinis atacando a Heracles. Detalle en lecito ático. Museo de Louvre.

# Contenido

## Editorial

## Páginas

*Aguilar A.* Medicina personalizada, medicina de precisión, ¿cuán lejos estamos de la perfección?.....32

## Artículos Originales

*Buleje JL, et al.* Detección de reordenamientos genómicos en los genes BRCA1 y BRCA2 en 16 familias peruanas de cáncer de mama por amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA).....34

*Garcés M.* Cirugía oncoplástica de mama: experiencia en un hospital público peruano.....39

*Salas-Sánchez J, et al.* Experiencia asistencial y administrativa del manejo multidisciplinario del cáncer gástrico en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.....47

## Reportes de casos

*Martínez D, et al.* Ependimoma con metástasis cerebral recurrente y espinal en la infancia, retratamiento con radioterapia - VMAT: reporte de un caso y revisión de la literatura.....56

## Temas de revisión

*Pinto J, et al.* Angiogénesis .....61

Únicos con  
250 especialistas  
con más de  
13 mil vidas  
salvadas



**ncosalud**

*Tu lucha, mi lucha.*

## **MEDICINA PERSONALIZADA, MEDICINA DE PRECISIÓN, ¿CUÁN LEJOS ESTAMOS DE LA PERFECCIÓN?**

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

El modelo actual de atención médica, aquél que se enfoca en tratar al paciente sólo cuando ya está diagnosticado, está llegando a su fin. Ahora, una nueva tendencia toma cuerpo día a día y amenaza con desterrarlo por completo.

Así es, podemos tratar a un paciente desde el inicio de su enfermedad, inclusive aún cuando no tenga síntomas, y hasta es posible impedir o prevenir el desarrollo de la enfermedad en toda su historia natural.

En la última década los oncólogos hemos visto variar las tendencias en el tratamiento del cáncer y es que, basados en los conocimientos derivados de la secuenciación del genoma humano, hemos conocido muchas estrategias de tratamiento e intentado desarrollar otras tantas. Conceptos como medicina personalizada y medicina de precisión se han hecho muy comunes y se han convertido en los *modus operandi* de muchos centros de excelencia en cáncer alrededor del planeta.

La medicina personalizada o de precisión desarrollada en toda su magnitud es la propuesta que mejor se adapta no solo a las expectativas del médico, especialmente del oncólogo, sino también a las esperanzas de los pacientes.

La medicina personalizada del cáncer supone tratamientos seleccionados ajustados a las características genéticas individuales de cada paciente y a las características moleculares de los tumores.

Ha transcurrido el tiempo y lo que antes era más que imposible, ahora está al alcance de nuestras manos. Sino recordemos que hace algunos años la secuenciación del genoma humano no se tradujo en resultados inmediatos y optimistamente los científicos confiaban en que algún día realizar los análisis de ADN sería tan fácil como solicitar un hemograma y hasta almacenar los resultados en un

*usb*. Ahora eso es perfectamente posible y secuenciar el genoma es un proceso sencillo y económico.

Pero quedan aún problemas por resolver y es que a raíz de esto existe mucha información molecular que debe ser de alguna manera ligada a la información clínica de cada enfermedad, pero sobre todo a las características de cada paciente. Para lograr esta integración nos valemos de técnicas de bioinformática y de cómputo, lo que en conjunto se ha de llamar medicina de precisión.

Es decir, que sólo con esta integración de la información clínica y molecular comprenderemos la verdadera base biológica de cada enfermedad y por lo tanto podremos diagnosticar y tratar cada patología de una manera muy personal o mejor dicho a la medida del paciente. Esto está cambiando significativamente los paradigmas de la práctica médica.

El tener a disposición esta gran cantidad de datos ha permitido mejorar la secuenciación genética y esto a su vez ha permitido el desarrollo de la epigenética y la proteómica. Y es lo que estamos apreciando, antes del 2004 un paciente con cáncer recibía tratamiento en base a citostáticos que tenían limitada eficacia pero sí innumerables efectos colaterales. Desde entonces a la actualidad nosotros podemos seleccionar la terapia más apropiada para cada paciente y reducimos las complicaciones y efectos secundarios y por esta última razón se incrementa la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes.

La medicina personalizada o de precisión tiene además otras ventajas como por ejemplo permite la correcta prescripción desde el inicio del tratamiento, menor ocurrencia de efectos adversos serios, menor posibilidad de falla al tratamiento. Pero lo más importante aún está por venir, y es que desde el punto de vista de salud pública, la medicina

personalizada o de precisión incrementa la eficiencia ya que al conocer los perfiles moleculares se descartarán los tratamientos que no reporten beneficios al paciente, evitando gastos innecesarios y complicaciones que comprometen la calidad de vida .

Es interesante mencionar que mucha ayuda se está dedicando al desarrollo de esta disciplina terapéutica en pro de lograr su máximo desarrollo pero también para garantizar el acceso a los medicamentos que resultan de la investigación, desarrollo e innovación.

Así lo vemos a través de un colectivo multinacional como es el programa de financiación científica Horizonte 2020 de la Unión Europea destinado a vincular la investigación y la innovación en pro de la atención personalizada no solo en cáncer sino en todas las áreas de la medicina.

Otro esfuerzo interesante fue anunciado por la Casa Blanca de los Estados Unidos, donde el Presidente

Obama ha dispuesto invertir 215 millones de dólares en el año 2016 para la investigación basada en los pacientes, acelerar los descubrimientos biomédicos y dotar de nuevas herramientas y conocimientos que ayuden a seleccionar terapias que se ajusten a cada persona.

Pero tengamos presente que la atención médica es costosa y que la gran mayoría de pacientes con las denominadas enfermedades crónicas, degenerativas y no contagiosas, consumen recursos a gran escala, y que el pago del modelo actual es insostenible. Dicho esto, si sería muy oportuno y conveniente la consolidación de un nuevo modelo de atención en salud basado en una medicina de predicción, personalizada y más eficiente, pero que principalmente garantice un manejo prudente de los recursos pero con la mejor eficacia deseada.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional.  
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

## **Detección de reordenamientos genómicos en los genes BRCA1 y BRCA2 en 16 familias peruanas con cáncer de mama mediante Amplificación de Sondas dependiente de Ligamiento Múltiple (MLPA)**

Screening for genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2 genes in 16 Peruvian breast cancer families by Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)

José-Luis Buleje<sup>1</sup>, Francia Huaman<sup>1</sup>, María Guevara-Fujita<sup>1</sup>, Oscar Acosta<sup>1</sup>, Joseph A. Pinto<sup>2</sup>, Jhajaira Araujo<sup>2</sup>, Jaime Ponce<sup>3</sup>, Jorge León<sup>4</sup>, Frank Lizaraso<sup>1</sup>, Henry Gómez<sup>4</sup>, Alfredo Aguilar<sup>4</sup>, Ricardo Fujita<sup>1</sup>, Carlos Vigil<sup>3</sup>.

RESUMEN	ABSTRACT
<p><b>Introducción:</b> La gran mayoría de las alteraciones identificadas en los genes BRCA1 y BRCA2 son mutaciones puntuales y pequeñas inserciones/delecciones de pocas bases nucleotídicas. Sin embargo, se ha identificado un número creciente de reordenamientos genómicos, especialmente en BRCA1. El objetivo de nuestro estudio fue caracterizar grandes reordenamientos genómicos de los genes BRCA1 y BRCA2 en una cohorte peruana de pacientes con cáncer de mama. <b>Métodos:</b> Se evaluaron dieciséis mujeres con diagnóstico de cáncer hereditario de mama en Oncosalud-AUNA (Lima-Perú). El ADN genómico fue extraído de sangre periférica. La técnica de MLPA se realizó usando kits MLPA BRCA1 P002-C2 probemix y MLPA P045 B3 BRCA2/probemix CHEK2 (MRC-Holland, Amsterdam, Netherlands) para los genes BRCA1, BRCA2 y CHEK2 siguiendo el protocolo del fabricante. Los datos obtenidos fueron analizados mediante el software Coffalyser v14. <b>Resultados:</b> El análisis de los genes BRCA1 y BRCA2 mediante MLPA reveló dos reordenamientos genómicos germinales que involucran amplificación del exón 7 en el gen BRCA1 en dos pacientes no relacionados. <b>Conclusión:</b> Este es el primer estudio mediante MLPA en pacientes peruanos con cáncer de mama hereditario detectando grandes reordenamientos genómicos en los genes BRCA. Presentamos nuevos reordenamientos genómicos en el gen BRCA1 en pacientes peruanos con cáncer de mama.</p>	<p><b>Background:</b> The large majority of alterations identified in the BRCA1 and BRCA2 genes are point mutations and short insertions/deletions of a few bases. However, an increasing number of large genomic rearrangements are being identified, mainly in BRCA1. The objective of our study was to characterize genomic rearrangements of BRCA1 and BRCA2 genes in a Peruvian cohort of breast cancer patients. <b>Methods:</b> Sixteen women diagnosed with hereditary breast cancer in Oncosalud- AUNA (Lima-Peru) were evaluated. Genomic DNA was extracted from samples of peripheral blood. MLPA was performed using the SALSA MLPA KIT P002-C2 BRCA1 probemix and SALSA MLPA KIT P045-B3 BRCA2/CHEK2 probemix (MRC-Holland, Amsterdam, Netherlands) for BRCA1, BRCA2 and CHEK2 genes following the manufacturer's protocol. The data obtained were analyzed by using the Coffalyser v14 software. <b>Results:</b> Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes by MLPA revealed two germline large genomic rearrangement involving an amplification of exon 7 in the BRCA1 gene in two unrelated patients. <b>Conclusion:</b> This is the first MLPA study in Peruvian hereditary breast cancer patients detecting genomic rearrangements in BRCA genes. Here we report new genomic rearrangements in the BRCA1 gene in Peruvian breast cancer patients.</p>

**Palabras clave:** BRCA1, BRCA2, MLPA, cáncer de mama

**Keywords:** BRCA1, BRCA2, MLPA, Breast cancer

**Afiliaciones:**

- 1, Centro de Genética y Biología Molecular, Universidad de San Martín de Porres.
- 2, Unidad de Investigación Básica y Traslacional, Oncosalud-AUNA
- 3, Unidad de mama, Oncosalud-AUNA
- 4, Departamento de Medicina Oncológica, Oncosalud-AUNA

**Autor para correspondencia:**

Ricardo Fujita Alarcon  
 Universidad de San Martín de Porres  
 Av. Alameda del Corregidor 1531, Urb. Los Sirius, Las Viñas, La Molina. Lima. Perú  
 Lima 12 – Perú  
 Teléfono: ++51 997054985  
 Email: rfujitaa@usmp.pe

Recibido el 10 de Julio de 2015  
 Aceptado para publicación el 24 de Setiembre de 2015

## INTRODUCCIÓN

Las mutaciones germinales en genes supresores de tumores, BRCA1 y BRCA2, confieren un incremento significativo en el riesgo de desarrollar cáncer de mama.<sup>1-3</sup> La frecuencia de familias con cáncer de mama portadoras de mutaciones de cambio una base nucleotídica o pequeñas deleciones (o inserciones) varía entre el 15 al 70% dependiendo del origen de la población estudiada.<sup>4-6</sup> Recientemente se han descrito grandes reordenamientos genómicos en los genes BRCA1 y BRCA2 cuya prevalencia varía entre el 10% al 20% de acuerdo a la etnia y a los criterios de selección de pacientes con cáncer de mama hereditario.<sup>7-8</sup> El primer reordenamiento descrito en BRCA1 fue una deleción de 1000 bases (1 kb) que incluía la pérdida del exón 17; desde entonces, más de 30 diferentes reordenamientos genómicos, tanto deleciones como duplicaciones, han sido descritos en el gen BRCA1.<sup>9</sup> En el caso de BRCA2, se ha reportado una menor frecuencia de reordenamientos genómicos en pacientes con cáncer de mama con patrones hereditarios.<sup>10</sup>

No se ha evaluado previamente en la población peruana la presencia de grandes reordenamientos genómicos y siendo difícil detectarlos por estudios convencionales, exploramos la tecnología MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*).

## MÉTODOS

### Pacientes

En total se incluyeron 16 pacientes con cáncer de mama hereditario, basados en los siguientes criterios de selección: Las pacientes incluidos presentaban antecedentes familiares (tres o más casos de cáncer de mama en la familia) o personales (cáncer de mama con menos de 40 años).

### Extracción de ADN

La extracción del ADN genómico a partir de sangre periférica se realizó en base al protocolo modificado de *salting-out*<sup>22</sup> desarrollado en el Centro de Genética y Biología Molecular (CGBM). La cuantificación del ADN se realizó mediante el uso del fluorómetro Qubit™ (Invitrogen™).

### Análisis mediante MLPA

El estudio de los genes BRCA1 y BRCA2 fue realizado en el CGBM. La técnica de MLPA se realizó usando BRCA1 KIT P002-C2 probemix y P045 KIT-B3 BRCA2/probemix CHEK2 (MRC-Holland, Amsterdam, Netherlands) para los genes BRCA1 y BRCA2. El DNA de los pacientes (75ng, 5 µL) y tres controles fueron desnaturalizados durante 5 minutos a 98°C. Se añadió 3 µL del mix de hibridación, se calentó a 95°C durante 1 minuto y se incubó a 60°C durante toda la noche (16 horas). La ligación se realizó con la enzima termoestable

Ligasa-65 (32 µL mezcla de Ligasa-65) durante 20 minutos a 54°C. Tras la inactivación de la ligasa (5 minutos a 98°C) los productos de ligación se amplificaron por PCR, mediante un oligonucleótido marcado con 6-FAM. La PCR consistió en 35 ciclos (30 segundos a 60°C y 60 segundos a 72°C). La mezcla de 1 µL de los fragmentos resultantes, 0,2 µL de standard LIZ-500 y 9 µL de formamida altamente desionizada se incubó durante 3 minutos a 90°C. Tras enfriar a 4°C en hielo, la muestra se analizó en un secuenciador capilar ABI 3500 mediante el software Genescan (Applied Biosystems, Foster City, CA). Para el análisis de los resultados se importaron los datos al software Coffalyser v14, teniendo en cuenta el modelo de secuenciador, tamaño de marcador, tipo de sonda y lote de MLPA.

### Aspectos Éticos

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de San Martín de Porres (IRB00003251 -FWA0015320). Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio.

## RESULTADOS

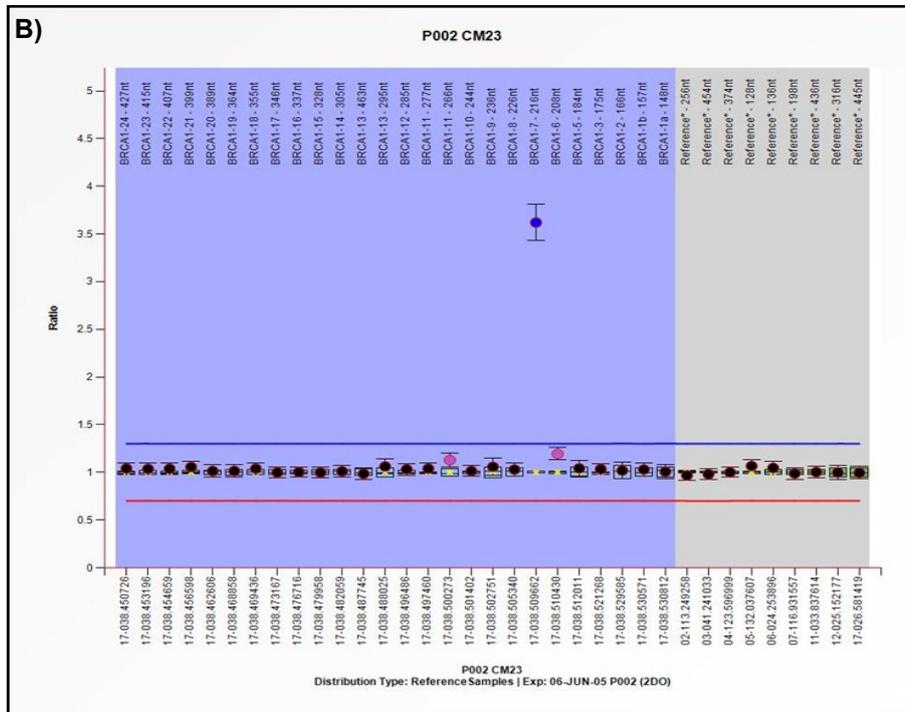
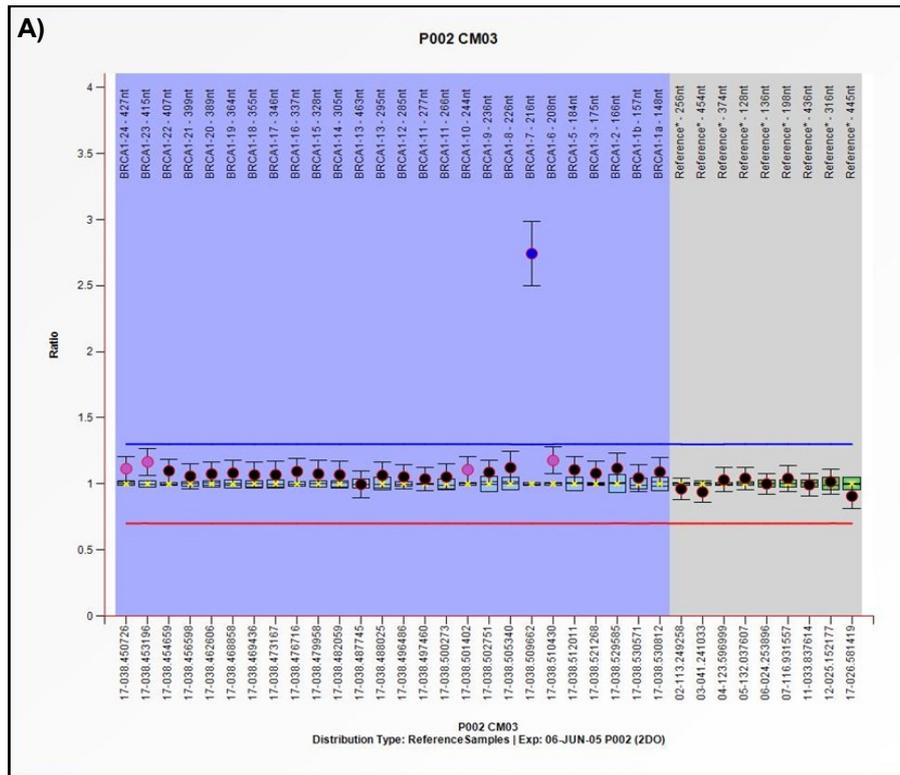
Se analizó la presencia de grandes reordenamientos genómicos en los genes BRCA1 y BRCA2 utilizando la técnica de MLPA en 16 pacientes con cáncer de mama hereditario.

El análisis permitió identificar una amplificación del exón 7 en el gen BRCA1 (**Figura 1A**) en una paciente diagnosticada con cáncer de mama a los 40 años, la cual presentaba una hermana paterna fallecida y que fue diagnosticada con cáncer de mama a los 34 años. Además, la paciente refirió que su padre (dato clínico no confirmado) y abuelo presentaron cáncer de próstata.

Se identificó una segunda amplificación en el exón 7 de BRCA1 en una paciente diagnosticada con cáncer de mama bilateral a los 60 años (**Figura 1B**). Se analizó dicha alteración a su hermana de 67 años la cual también padecía de cáncer de mama pero no presentó la alteración. Ambas indicaron que tenían dos primas paternas las cuales también fueron diagnosticadas con cáncer de mama a los 56 y 34 años, pero no se disponía de muestras para realizar el análisis. Ambas alteraciones fueron analizadas por triplicado en ensayos independientes para su confirmación.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio reportamos los primeros reordenamientos genómicos encontrados en la población peruana de mujeres con cáncer de mama hereditario. En nuestro estudio, se han identificado 2 reordenamientos genómicos en 2 de 16 pacientes en el gen BRCA1 y ningún reordenamiento en el gen BRCA2. Ninguno de los dos reordenamientos que involucran el exón 7 del gen BRCA1 ha sido



**Figura 1.** Análisis mediante MLPA. A) Amplificación del exón 7 del gen BRCA1 en el ADN de la muestra CM3 (ratio 2.79). B) Amplificación del exón 7 del gen BRCA1 en el ADN de la muestra CM23 (ratio 3.65). El análisis se realizó con el software Coffalyser v14.

reportado anteriormente en la literatura.

La detección de reordenamientos en los genes BRCA es muy importante debido a que en algunas poblaciones la prevalencia de grandes deleciones o duplicaciones es sustancial. Por ejemplo, en familias judías comprende un 18%,<sup>11</sup> familias asiáticas un 10%,<sup>12</sup> familias alemanas entre 1,7% y 5,7%.<sup>13</sup> La frecuencia de grandes reordenamientos en el gen BRCA1 es mayor que en el gen BRCA2.<sup>14</sup> La gran mayoría de grandes reordenamientos descritos hasta ahora involucran deleciones en ambos genes, pero las ampliaciones son muy infrecuentes.<sup>14</sup> Algunas duplicaciones en BRCA1 han sido reportadas en diferentes poblaciones, por ejemplo la duplicación del exón 13 y de los exones 3-8 en pacientes francesas, amplificación por triplicado de los exones 17-19 en pacientes holandeses, duplicación del exón 20 en pacientes italianos y duplicaciones de los exones 18 y 19 en norteamericanos.<sup>15-19</sup> En Sudamérica, existen pocos reportes de estudios de los genes BRCA mediante MLPA, en los cuales se indica una frecuencia entre 3,8% y 6,4% de grandes reordenamientos en BRCA1, no reportándose alteraciones a nivel de BRCA2.<sup>20,21</sup> En nuestro caso, aunque tenemos un reducido número de pacientes, la frecuencia de grandes reordenamientos fue de 12,5%, similar a lo reportado para otras poblaciones.

Finalmente, se han reportado casos en los cuales no existe un papel patogénico de algunas duplicaciones identificadas en BRCA,<sup>18</sup> por lo que se hace necesario realizar estudios de segregación en las familias que presenten estas alteraciones y determinar su posible efecto patogénico en el desarrollo de la enfermedad.

Con el fin de corroborar las ampliaciones detectadas por MLPA se realizará el análisis mediante PCR cuantitativa. Se recomienda el uso de esta metodología para realizar un cribado rápido para detección de grandes reordenamientos genómicos en pacientes con cáncer de mama hereditario.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66-71.
- Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378:789-92.
- King MC, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302:643-6.
- Diez O, Osorio A, Durán M, Martínez-Ferrandis JI, de la Hoya M, Salazar R, et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: a high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. *Hum Mutat* 2003; 22:301-312.
- Tereschenko IV, Basham VM, Ponder BA, Pharoah PD. BRCA1 and BRCA2 mutations in Russian familial breast cancer. *Human Mutat* 2002;192:184.
- Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadóttir H, Ólafsdóttir G, Jonasson JG, Tryggvadóttir L et al. Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population. *Am J Hum Genet* 1997;60:1079-1084.
- Judkins T, Rosenthal E, Arnell C, Burbidge LA, Geary W, Barrus T, et al. Clinical significance of large rearrangements in BRCA1 and BRCA2. *Cancer* 2012; 118:5210-5216.
- Sluiter MD, van Rensburg EJ. Large genomic rearrangements of the BRCA1 and BRCA2 genes: review of the literature and report of a novel BRCA1 mutation. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125:325-349.
- Woodward AM, Davis TA, Silva AGS, Kirk JA, Leary JA. Large genomic rearrangements of both BRCA2 and BRCA1 are a feature of the inherited breast/ovarian cancer phenotype in selected families. *J Med Genet* 2005;42:5e31
- Gutiérrez-Enríquez S, de la Hoya M, Martínez-Bouzas C, Sánchez de Abajo A, Ramón y Cajal T, Llorca G, et al. Screening for large rearrangements of the BRCA2 gene in Spanish families with breast/ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;103:103-7.
- Palma MD, Domchek SM, Stopfer J, Erlichman J, Siegfried JD, Tigges-Cardwell J, et al. The relative contribution of point mutations and genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2 in high-risk breast cancer families. *Cancer Res* 2008; 68:7006-7014.
- Lim YK, Lau PT, Ali AB, Lee SC, Wong JE, Putti TC, et al. Identification of novel BRCA large genomic rearrangements in Singapore Asian breast and ovarian patients with cancer. *Clin Genet.* 2007; 71:331-342.
- Preisler-Adams S, Schönbuchner I, Fiebig B, Welling B, Dworniczak B, Weber BH. Gross rearrangements in BRCA1 but not BRCA2 play a notable role in predisposition to breast and ovarian cancer in high-risk families of German origin. *Cancer Genet Cytogenet.* 2006; 168:44-9.
- Sluiter MD, van Rensburg EJ. Large genomic rearrangements of the BRCA1 and BRCA2 genes: review of the literature and report of a novel BRCA1 mutation. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 125:325-349.
- Hogervorst FB, Nederlof PM, Gille JJ, McElgunn CJ, Grippeling M, Pruntel R, et al. Large genomic deletions and duplications in the BRCA1 gene identified by a novel quantitative method. *Cancer Res* 2003; 63:1449-1453.
- Puget N, Sinilnikova OM, Stoppa-Lyonnet D, Audouy C, Page's S, Lynch HT, et al. An Alu-mediated 6-kb duplication in the BRCA1 gene: a new founder mutation? *Am J Hum Genet* 1999; 64:300-302.
- Gad S, Aurias A, Puget N, Mairal A, Schurra C, Montagna M, et al. Color bar coding the BRCA1 gene on combed DNA: a useful strategy for detecting large gene rearrangements. *Gene Chromosom Cancer* 2001; 31:75-84.
- Agata S, Viel A, Della Puppa L, Cortesi L, Fersini G, Callegaro M, et al. Prevalence of BRCA1 genomic rearrangements in a large cohort of Italian breast and breast/ovarian cancer families without detectable BRCA1 and BRCA2 point mutations. *Genes Chromosomes Cancer.* 2006; 45:791-797.
- Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swisher E, Stray SM, Higgins J, et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006; 295:1379-1388.
- Silva FC, Lisboa BC, Figueiredo MC, Torrezan GT, Santos EM, Krepischi AC, et al. Hereditary breast and ovarian cancer: assessment of point mutations and

copy number variations in Brazilian patients. *BMC Medical Genetics* 2014; 15:55.

21. Sanchez A, Faundez P, Carvalho P. Genomic rearrangements of the BRCA1 gene in Chilean breast cancer families: an MLPA analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128:845–853.

22. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research* 1988; 16:1215–1215.

#### **Agradecimientos**

Este artículo ha sido desarrollado gracias al financiamiento de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres (proyecto USMP E1001-201504), el

Instituto Nacional de Salud (proyecto Caracterización Molecular de Mutaciones Hereditarias en Familias con Historial de Cáncer de Mama y Ovario) y Oncosalud-AUNA.

#### **Declaración de conflictos de intereses:**

JP, JA, HG, AA y RF son editores de *Carcinos*. Los demás autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta publicación.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

## Cirugía oncoplástica de mama: experiencia en un hospital público peruano

Oncoplastic breast surgery: Peruvian experience in a public hospital

Milko Garcés<sup>1</sup>, Gastón Mendoza<sup>1</sup>, Martín Falla,<sup>1</sup> María Ruíz<sup>2</sup>

RESUMEN	ABSTRACT
<p><b>Introducción:</b> La cirugía oncoplástica de mama es una técnica que se está extendiendo rápidamente en diferentes instalaciones en todo el mundo, ya que produce mejores resultados quirúrgicos que la tumorectomía tradicional. El objetivo de nuestro estudio fue describir los resultados quirúrgicos en un grupo de pacientes sometidos a cirugía oncoplástica de mama y compararlo con los de un grupo de pacientes sometidos a tumorectomía. <b>Métodos:</b> Se revisaron retrospectivamente los resultados quirúrgicos en un grupo de pacientes consecutivos sometidos a cirugía oncoplástica (n = 108) en comparación con otro grupo que se sometió a tumorectomía (n = 92) en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima-Perú) en el período 2012-2014. Se hicieron análisis estadísticos descriptivos y las comparaciones se realizaron con la prueba t de Student, Chi cuadrado o test de Fisher cuando fue apropiado. <b>Resultados:</b> Las características basales fueron similares entre los grupos, incluyendo el tamaño del tumor y el uso de la quimioterapia neoadyuvante. Encontramos diferencias post-quirúrgicas en el volumen de la pieza quirúrgica (354,8 cm<sup>3</sup> vs 156,7 cm<sup>3</sup>; P &lt;0,001); número de ampliación de márgenes en la sala de operaciones (50,9% vs 24,8%, p &lt;0,001); y reintervención quirúrgica (16,7% vs 29%, p = 0,042) para la cirugía oncoplástica vs tumorectomía, respectivamente. El grupo de cirugía oncoplástica tenía menos tiempo para el comienzo de la quimioterapia o la radioterapia (51 vs 61 días, p = 0,012). <b>Conclusiones:</b> La cirugía oncoplástica tuvo mejores resultados quirúrgicos y el período de inicio de la quimioterapia o radioterapia adyuvante fue más corto. Es muy factible realizarla en establecimientos de salud públicos en el Perú.</p>	<p><b>Background:</b> Breast oncoplastic surgery is a technique that is spreading rapidly in different facilities around the world because it produces better surgical results than traditional lumpectomy. The aim of our study was to describe the results in a group of patients undergoing oncoplastic breast surgery and compare it with the surgical results of a group of patients undergoing lumpectomy. <b>Methods:</b> We reviewed retrospectively the surgical results in a group of consecutive patients undergoing oncoplastic surgery (n=108) comparing to another group that underwent lumpectomy (n=92) at the Instituto Nacional de Endermedades Neoplásicas (Lima-Peru) in the period 2012 -2014. Descriptive statistics were presented and comparisons were done with the Student's t-test, Chi square or Fisher test when appropriate. <b>Results:</b> Baseline characteristics were similar between groups, including tumor size and use of neoadjuvant chemotherapy. We found post-surgical differences in the volume of the surgical specimen (354.8 cm<sup>3</sup> vs 156.7 cm<sup>3</sup>; P&lt;0.001); number of margin expanding in operating room (50.9% vs 24.8%; P&lt;0.001); and surgical reoperation (16.7% vs 29%; P=0.042) for oncoplastic surgery vs lumpectomy, respectively. The oncoplastic surgery group had a shorter time to the begining of chemotherapy or radiotherapy (51 vs 61 days; P=0.012). <b>Conclusions:</b> Oncoplastic surgery had better results in surgical outcomes and a shorter time to the beginning of adjuvant chemo or radiotherapy and is highly feasible in public settings in Peru.</p>
<p><b>Palabras clave:</b> <i>Cáncer de mama, Cirugía oncoplástica de mama, Tumorectomía, Mastectomía, Terapia adyuvante.</i></p>	<p><b>Keywords:</b> <i>Breast cancer, Oncoplastic breast surgery, Lumpectomy, Mastectomy, Adjuvant Therapy</i></p>

**Afiliaciones:**

1, Departamento de Cirugía de Mama, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima-Perú.  
 2, Clínica Montesur, Lima-Perú.

**Autor para correspondencia:**

Milko Garcés Castre  
 Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas  
 Angamos Este 2520, Surquillo 15038  
 Lima 34 – Perú  
 Teléfono: ++511 2016500  
 Email: milko.r.garcés@gmail.com

Recibido el 12 de Agosto de 2015  
 Aceptado para publicación el 23 de Setiembre de 2015

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna más común en las mujeres en todo el mundo. En el Perú es el segundo cáncer más frecuente y la principal causa de muerte en las mujeres.<sup>1</sup> Los recientes avances en radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal y el desarrollo de fármacos blanco dirigidos, han incrementado la supervivencia en los últimos 20 años de los pacientes con CM.<sup>2</sup>

Aunque la cirugía siempre ha jugado un papel central en el tratamiento del CM, las técnicas quirúrgicas tuvieron una evolución drástica desde procedimientos muy radicales y mutilantes (basado en el modelo equivocado propuesto por Halsted acerca de la propagación de los tumores de mama) hacia técnicas cada vez más conservadoras, que han demostrado mejorar la calidad de vida sin alterar el resultado.<sup>3,4</sup>

La cirugía oncoplástica es uno de los mayores avances en la cirugía de mama y surgió como una nueva técnica basada en los principios de la cirugía oncológica y la cirugía plástica, y logró rápidamente una gran aceptación y difusión entre los cirujanos de mama y la preferencia de los pacientes con CM.<sup>5,6</sup>

Este procedimiento está indicado para las resecciones mayores al 20% del volumen de la mama, tumores ubicados en el centro, medio o fondo; resecciones de grandes regiones de la piel en el área de la mamoplastia; disección axilar e incisión periareolar por lumpectomía; macromastia; ptosis mamaria severa u otras condiciones en las que se considera una reducción de senos además de la división. Este procedimiento no está indicado para pacientes con enfermedad multicéntrica, afectación de la piel, los casos en que no pueden obtenerse márgenes claros sin una mastectomía, cáncer inflamatorio de mama, mama previamente irradiada, poco volumen de los senos sin ptosis, pacientes con mamografías que muestran extensas microcalcificaciones malignas, resección de piel fuera del área y mamoplastia, pacientes con adicción al tabaco o con diabetes no controlada.<sup>7,8</sup>

El procedimiento de este tipo de cirugía incluye la extirpación del tumor con márgenes libres, la remodelación de inmediato por defecto para mejorar los resultados cosméticos, simetrización de la mama contralateral y reconstrucción de la areola del pezón en caso sea necesario, la reconstrucción inmediata o después de la mastectomía. La elección de la técnica depende de un número de factores que incluyen la disponibilidad de la paciente para la cirugía, el tamaño del pecho, hábito corporal, la laxitud y el espesor del resto de la piel del seno, condición muscular subyacente, la disponibilidad de sitios donantes de colgajos, etapa de la enfermedad, percepción de necesidad de radioterapia adyuvante y la preferencia del paciente si más de una opción constructiva es factible.<sup>7</sup>

Desde el punto de vista de la calidad de vida de los pacientes, la cirugía oncoplástica resulta en mayor satisfacción del paciente.<sup>9</sup> La planificación de la cirugía oncoplástica se basa en tres principios: obtener escisiones grandes, la reconstrucción mamaria inmediata, y la simetría inmediata con la mama contralateral cuando sea necesario.<sup>8</sup> La cirugía oncoplástica de mama se realiza desde el 2012 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y actualmente se ofrece a los pacientes que cumplen los criterios exigidos para esta cirugía.

El objetivo de este estudio es describir nuestra experiencia y los resultados de nuestra primera serie de pacientes con cáncer de mama que se sometieron a cirugía oncoplástica y compararlo con una cohorte retrospectiva de pacientes que se sometieron a tumorectomía en el mismo período.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

Estudio retrospectivo de los parámetros quirúrgicos de pacientes sometidos a cirugía oncoplástica de mama en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, un hospital dedicado a la atención integral del cáncer (Lima, Perú). Además, se compararon los resultados quirúrgicos con un grupo de pacientes que se sometieron a tumorectomía en la misma institución.

### Pacientes

Se revisaron 108 casos consecutivos de pacientes que se sometieron a cirugía oncoplástica de mama (grupo 1) en la base de datos del Departamento de Cirugía de Mama del INEN, desde enero de 2012 hasta junio de 2014. Además, 93 pacientes que fueron sometidos a tumorectomía fueron identificados a partir de la misma base de datos en el mismo período de tiempo y fueron seleccionados como grupo de comparación (grupo 2).

### Procedimientos quirúrgicos

Todos los pacientes en el grupo 2 fueron operados por un equipo de cirujanos especializados en cirugía de mama oncoplástica. La tumorectomía en el grupo 2 fue realizada por los cirujanos de mama y de acuerdo con los protocolos institucionales. Durante la intervención quirúrgica se llevó a cabo la congelación y teñido de los márgenes quirúrgicos para determinar si los márgenes quirúrgicos estaban comprometidos. En coordinación con el Departamento de Radioterapia, se procedió a la colocación de clips metálicos para la planificación de la radioterapia adyuvante. Todos los procedimientos fueron realizados en cirugía oncoplástica ambulatoria, independientemente del método de disección axilar radical.

Tabla 1. Características basales de los grupos de estudio

	Oncoplástica (n=108)	Tumorectomía (n=93)	p
<b>Edad</b>			0,172
Mediana (rango)	51 (20-78)	55 (23-80)	
<b>Sitio</b>			0,491
Izquierda	52 (48,1%)	41 (44,1%)	
Derecha	56 (51,9%)	51 (54,8%)	
Bilateral	0	1	
<b>T</b>			0,733
T1	34 (32,7%)	23 (26,1%)	
T2	60 (57,7%)	55 (62,5%)	
T3	8 (7,7%)	7 (8%)	
T4	2 (1,9%)	3 (3,4%)	
Tx	4	5	
<b>N</b>			0,695
N0	85 (81%)	72 (79,1%)	
N1	17 (16,2%)	18 (19,8%)	
N2	2 (1,9%)	1 (1,1%)	
N3	1 (1%)	0	
NX	3	2	
<b>Quimioterapia Neoadyuvante</b>			1
No	94 (87%)	79 (84,9%)	
Si	14 (13%)	14 (15,1%)	
<b>Radioterapia Neoadyuvante</b>			1
No	107 (90,1%)	92 (98,9%)	
Si	1 (0,9%)	1 (1,1%)	

### VARIABLES EVALUADAS

Los principales datos clínicos y quirúrgicos de los pacientes se obtuvieron de los registros médicos. Entre las variables evaluadas se incluyeron la edad, tipo de cirugía, la localización del tumor, el tamaño del tumor, estadio T y N, tipo histológico, el volumen de la pieza quirúrgica, quimioterapia y/o radioterapia neoadyuvante, la disección axilar, el número de procedimientos de reintervención, mastectomía y días de inicio de la terapia adyuvante.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se evaluaron parámetros estadísticos descriptivos de todos los pacientes presentes o agrupados según el tipo de cirugía, cuando era conveniente. La comparación entre los grupos con cirugía oncoplástica y tumorectomía se realizó mediante la prueba de Chi-cuadrado (para las variables

categorías) y la prueba t de Student (para los datos continuos).

### CONSIDERACIONES ÉTICAS

Estudio retrospectivo. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

## RESULTADOS

### PACIENTES Y CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

La mediana de edad en el grupo 1 fue de 51 años y en el grupo 2 fue de 55 años. En lo que se refiere a la etapa T, la distribución fue de 32,7% vs 26,1% para T1; 57,7% vs 62% para T2; 7,7% vs 8% para T3 y 1,9% vs 3,4% para T4, para el grupo 1 y grupo 2, respectivamente. En el grupo 1, 9,8% se sometió a quimioterapia neoadyuvante y sólo un paciente

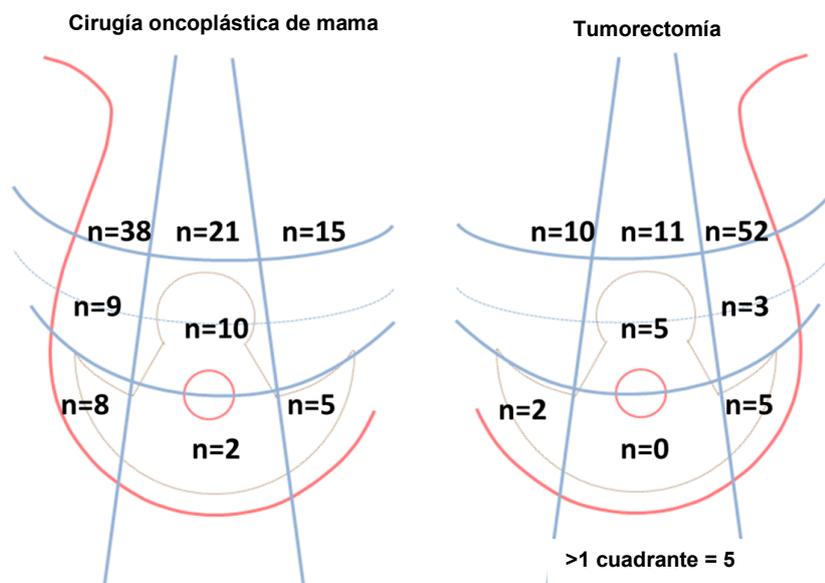


Figura 1. Localización de tumores en las pacientes sometidas a cirugía oncoplástica y a tumorectomía.

(1,3%) fue sometido a radioterapia neoadyuvante. En el grupo 2, el 13,3% de los pacientes recibió quimioterapia neoadyuvante, mientras que ningún paciente recibió radioterapia. La distribución de los estadios T y N fue similar en ambos grupos (Tabla 1).

La patología más frecuente fue Carcinoma Ductal Infiltrante (83% de todos los casos), con una distribución de 88,5% en el grupo 1 y de 76,2% en el grupo 2; 5 pacientes tenían Tumores Filoides (3 casos en el grupo de cirugía oncoplástica) y se presentaron 5 casos de Carcinoma Ductal *In Situ*.

Tabla 2. Descripción de las técnicas quirúrgicas de la cirugía oncoplástica de mama.

Estrategia	n	%
Vertical de doble rama	31	28,7
Vertical de rama baja	16	14,8
Bolsa de Tabaco	10	9,3
Circular	10	9,3
Grisotti	10	9,3
Enfoque axilar	4	3,7
Enfoque periareolar	7	6,5
Enfoque submamario	6	5,6
Centralización del pezón	3	2,8
Lateral – Centralización del pezón	3	2,8
Round block	2	1,9
Rama horizontal	3	2,8
Incisión lateral	1	0,9
Vertical de doble rama + Simetrización contralateral	1	0,9
Rama vertical + Centralización del pezón	1	0,9
<b>Total</b>	<b>108</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 3.** Comparación de los resultados obtenidos con cirugía oncoplástica y con tumorectomía.

	Cirugía Oncoplástica n (%)	Tumorectomía n (%)	p
Disección axilar			0,007
Si	14 (13%)	2 (2,4%)	
No	94 (87%)	91 (97,8%)	
Ampliación de márgenes en sala de operaciones			<0,001
0	53 (49,1%)	70 (75,3%)	
≥1	55 (50,9%)	23 (24,8%)	
Volumen de los especímenes quirúrgicos con expansiones (cm <sup>3</sup> )	354,8 / [18-4158]	156,7 / [2,7-720]	0,001
Reintervención quirúrgica			0,042
Si	18 (16,7%)	27 (29%)	
No	90 (83,3%)	66 (71%)	
Mastectomía			1
Si	6 (5,6%)	6 (6,5%)	

La distribución de los tumores en los cuadrantes de mama fueron similares en ambos grupos, mostrándose una mayor frecuencia de tumor localizado en los cuadrantes superiores (**Figura 1**). Sólo un caso no tuvo tumor residual en el momento de la cirugía debido a la quimioterapia neoadyuvante.

#### Técnicas de cirugía oncoplástica

La estrategia de cirugía vertical de doble rama fue la más frecuente con 31 casos (28,7%), seguido por cirugía vertical de rama baja con 16 casos (14,8%). Las estrategias de Bolsa de Tabaco, Circular y

Grissotti se realizaron en diez casos (9,3%) cada uno. La lista de las técnicas que se utilizaron se enumeran en la **Tabla 2**.

#### Comparación de los resultados quirúrgicos de acuerdo a la técnica de cirugía

El 13% vs 2,4% tenían disección axilar (P = 0,007); 55 casos (50,9%) vs 23 (24,8%), tuvieron más de 1 procedimiento de re-escisión de márgenes, para el grupo 1 vs grupo 2, respectivamente (P < 0,001). El grupo con cirugía oncoplástica tenía un mayor volumen de las muestras quirúrgicas (incluyendo re-escisiones) (354,8 cm<sup>3</sup> vs 156,7 cm<sup>3</sup>; P = 0,001).

**Tabla 4.** Características basales de los grupos de estudio

	Cirugía Oncoplástica	Tumorectomía	p
<b>Terapia adyuvante</b>	92 (87,6%)	79 (84,9%)	0,679
Quimioterapia	69,2%	64,50%	0,541
Radioterapia	78,4%	75,3%	0,728
<b>Inicio de la terapia neoadyuvante (mediana de días)</b>	51 días (rango: 20-169)	61 días (rango: 24-263)	0,012

En cuanto a las reoperaciones, se realizaron en 18 casos (16,7%) en el grupo 1 vs 27 casos (29%) en el grupo 2, con diferencias significativas ( $P = 0,042$ ). No se observaron diferencias significativas para los pacientes sometidos adicionalmente a mastectomía (6 casos en cada grupo) (Tabla 3).

#### Influencia del tipo de cirugía en el tiempo de inicio de la terapia adyuvante

En el grupo 1, 92 pacientes recibieron terapia adyuvante (69,2% recibieron quimioterapia y 78,4% radioterapia); en el grupo 2, 79 pacientes recibieron adyuvancia (64,5%, quimioterapia y 75,3%, radioterapia). No hubieron diferencias estadísticas en el número de pacientes que recibieron tratamiento adyuvante entre ambos grupos ( $p=0,679$ ). El tiempo de inicio de la terapia adyuvante (ya sea quimioterapia o radioterapia) fue de 51 días para el grupo 1 (rango: 20-169 días) y 61 días para el grupo 2 (rango: 24-263).

### DISCUSIÓN

De acuerdo al último GLOBOCAN, la incidencia anual de CM en el Perú es de 28 nuevos casos por cada 100 000 mujeres.<sup>1</sup> En los pacientes peruanos atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, se estima que el 40% de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas, de acuerdo a una publicación que evaluó pacientes diagnosticados en el período 2000-2003; datos más recientes indican que el 56,5% de los casos se diagnostican en estadios avanzados.<sup>10,11</sup> Debido a la alta carga de enfermedad avanzada, el actual programa de control del cáncer, llamado "Plan Esperanza" tiene como objetivo la detección precoz del cáncer, y de esta manera se espera que más casos de CM sean sometidos a cirugía como tratamiento inicial.<sup>12</sup>

Con el fin de comparar los resultados obtenidos con cirugía oncoplástica de mama y con tumorectomía, se seleccionó un grupo control de pacientes sometidos a tumorectomía que mostraban características basales similares al grupo sometido a cirugía de mama oncoplástica. En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Lima-Perú), el procedimiento de cirugía oncoplástica se implementó desde el año 2012 y se ofrece a los pacientes que cumplen los criterios de elegibilidad, la mayoría de los cirujanos de mama en el Perú tienen una formación avanzada en esta novedosa técnica.

Se ha demostrado que la cirugía conservadora de la mama es comparable a la mastectomía radical y pese a la superioridad estética de la cirugía conservadora, se observan resultados estéticos desfavorables en alrededor del 30% de los pacientes. Las deformidades residuales más comunes son la deficiencia de tejido glandular, retracciones de piel resultantes de resecciones

extensas, y efectos secundarios después de la radioterapia, incluyendo deformidad y retracción del complejo areola pezón, reducción de la ptosis de mama y asimetría del pliegue inframamario como resultado de fibrosis y retracción de la mama después de la terapia.<sup>8,13</sup>

Varios informes describen un buen resultado estético y satisfacción de los pacientes sometidos a cirugía oncoplástica y luego a radioterapia.<sup>14</sup> El primer estudio que describe las tasas de fracaso cosmético fue publicado por Clough et al. (2003), que reportó una frecuencia de 10%.<sup>15</sup> Dos estudios publicados en el 2007, por Losken et al. (2007) y Rietjens et al. (2007) reportan tasas de fracaso cosmético de 5% y 8,9%, respectivamente.<sup>5,16</sup> Por otro lado, Munhoz et al. (2008) y Fitoussi et al. (2010) describen tasas de 7,7% y 9,7%, respectivamente.<sup>17,18</sup>

Con la cirugía oncoplástica de mama, la extirpación completa de la lesión, eliminando márgenes más amplios que la tumorectomía y obteniendo de buenos a excelentes resultados cosméticos, se logra en un solo procedimiento quirúrgico, lo que reduce las posibilidades de reintervenciones.<sup>19</sup> Un estudio comparativo de Giacalone et al. (2012), entre la cirugía oncoplástica de mama y la cuadrantectomía, mostró que la cirugía oncoplástica logra la resección del tumor de forma más precisa en comparación a la lumpectomía estándar.<sup>20</sup> Un estudio realizado por Kaur et al (2005), describe que la cirugía oncoplástica añade seguridad oncológica en tumores grandes, porque se pueden obtener márgenes negativos más amplios.<sup>21</sup> En nuestro estudio, la cirugía oncoplástica se asoció a un mayor volumen de la pieza quirúrgica, más resecciones de márgenes en la sala de cirugía y una menor tasa de reintervención quirúrgica (16,7% vs 29% para tumorectomía). Esta cifra es muy similar a la reportada por Meretoja et al. (2010) en pacientes seleccionados prospectivamente y sometidos a cirugía oncoplástica ( $n=90$ ), donde 16,2% tenían márgenes quirúrgicos inadecuados, además, de 8% a 20% de los pacientes se sometieron a reoperaciones debido a que se encontraron márgenes quirúrgicos comprometidos en la cirugía oncoplástica de mama.<sup>15,15,22-24</sup> Aunque recientes directrices de SSO/ASTRO sugieren como adecuado margen quirúrgico estándar "ningún tumor sobre la tinta", un largo plazo de seguimiento permitirá conocer el valor de la cirugía oncoplástica para este punto.<sup>25</sup>

En nuestro grupo de pacientes con tumorectomía, tuvimos una tasa similar de reoperaciones que Bartelink et al. (2007), 25% en un contexto de un ensayo clínico.<sup>26</sup> Estos resultados son alentadores para los sistemas de salud sobrecargados como el nuestro, porque significan un menor número de días de hospitalización, menos complicaciones, menos reoperaciones (adición de costo-beneficio), mejores resultados cosméticos, lo que permite aumentar el

número de procedimientos por día y la mejora de la satisfacción de los pacientes.

En lo que respecta al inicio de la terapia adyuvante, en nuestro estudio, hubo un menor tiempo de inicio de la radioterapia o la quimioterapia adyuvante luego de la cirugía oncoplástica, aunque se ha reportado en otros trabajos que este tipo de cirugía no compromete o modifica otros tipos de tratamiento ni retrasa la quimioterapia adyuvante.<sup>27</sup> Un estudio realizado por Mazouni et al. (2013), que evaluó los beneficios de la cirugía oncoplástica en comparación con la cirugía conservadora estándar después de la quimioterapia, no encontró diferencias en el pronóstico de la enfermedad en un período de seguimiento de 46 meses en términos de tasas de recurrencia local o a distancia.<sup>28</sup>

Hay pocos informes acerca de la experiencia con cirugía oncoplástica en América Latina. Un grupo venezolano del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño, describe las complicaciones postoperatorias en este grupo de pacientes, donde la conservación del complejo areola pezón fue la más común.<sup>29</sup>

Los cirujanos de mama, al igual que todos los profesionales que intervienen en oncología, están obligados a ofrecer al paciente no sólo las mejores opciones de tratamiento, sino también los mejores procedimientos que impacten en su calidad de vida. Muchos candidatos para la cirugía oncoplástica de mama tienen radioterapia previa o enfermedad localmente avanzada, por lo que la experiencia del cirujano resulta importante.

La principal debilidad de muchos estudios sobre la cirugía oncoplástica de mama es el diseño del estudio. Un metaanálisis de Haloua et al. (2013) que evaluó 2090 resúmenes de estudios sobre cirugía oncoplástica de mama, encontró que muchos estudios no tenían el poder suficiente, aconsejando realizar estudios prospectivos aleatorizados,<sup>30</sup> mientras que por otro lado, una revisión sistemática de Shaverien et al. (2013) encontró que las características del tratamiento de radiación están insuficientemente representadas en estos estudios<sup>31</sup>, lo que indica la necesidad de involucrar a otras especialidades oncológicas.

La cirugía oncoplástica eventualmente será parte de la formación del cirujano de mama,<sup>32,33</sup> ya que la demanda irá aumentando gradualmente. En el futuro, los pacientes percibirán a un buen cirujano de mama no sólo por sus habilidades para proporcionar un buen manejo de la enfermedad, sino también por minimizar la desfiguración física que resulta en la mejora de su calidad de vida.<sup>34</sup>

La cirugía oncoplástica de mama es un método seguro que puede realizarse de forma ambulatoria, se obtiene un mayor volumen de resección de tejido en comparación a con tumorectomía, con un tiempo

más corto para el inicio de la quimioterapia o radioterapia adyuvante y en nuestra experiencia, la cirugía oncoplástica es un procedimiento quirúrgico viable que debe ser implementado en las principales instituciones dedicadas a la cirugía de mama en nuestro país.

## 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 Cancer-Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, con acceso en el 12/Dic/2013.
2. Hoelder S, Clarke PA, Workman P. Discovery of small molecule cancer drugs: successes, challenges and opportunities. *Mol Oncol* 2012;6:155-76.
3. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
4. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1227-32.
5. Rietjens M, Urban CA, Rey PC, Mazzarol G, Maisonneuve P, Garusi C, et al. Long-term oncological results of breast conservative treatment with oncoplastic surgery. *Breast* 2007;16:387-95.
6. Hamdi M. Oncoplastic and reconstructive surgery of the breast. *Breast*. 2013 Aug;22 Suppl 2:S100-5.
7. Association of Breast Surgery at BASO; Association of Breast Surgery at BAPRAS; Training Interface Group in Breast Surgery, Baildam A, Bishop H, Boland G, et al. Oncoplastic breast surgery--a guide to good practice. *Eur J Surg Oncol* 2007;33 (S1):S1-23.
8. Urban C, Lima R, Schunemann E, Spautz C, Rabinovich I, Anselmi K. Oncoplastic principles in breast conserving surgery. *Breast*. 2011;20 Suppl 3:S92-5.
9. Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW. Comparison of psychological aspects and patient satisfaction following breast conserving surgery, simple mastectomy and breast reconstruction. *Eur J Cancer* 2000;36:1938-43.
10. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a Peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer*. 2010;10:294-300.
11. Zelle SG, Vidaurre T, Abugattas JE, Manrique JE, Sarría G, Jeronimo J, et al. Cost-effectiveness analysis of breast cancer control interventions in Peru. *PLoS One* 2013;8:e82575.
12. DECRETO SUPREMO N° 009—2012- S. Declaran de interés nacional la Atención Integral del Cáncer y Mejoramiento del Acceso a los Servicios Oncológicos en el Perú [ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2012/DS009\\_2012\\_SA\\_EP.pdf](ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2012/DS009_2012_SA_EP.pdf).
13. Clough KB, Cuminet J, Fitoussi A, Nos C, Mosseri V. Cosmetic sequelea after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. *Ann Plast Surg* 1998;41:471-481.
14. Maguire PD, Adams A, Nichols MA. Oncoplastic Surgery and Radiation Therapy for Breast Conservation: Early Outcomes. *Am J Clin Oncol*. 2015;38:353-7.
15. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou M-C. Oncoplastic Techniques Allow Extensive

- Resections for Breast-Conserving Therapy of Breast Carcinomas. *Annals of Surgery*. 2003;237:26-34.
16. Losken A, Styblo TM, Carlson GW, Jones GE, Amerson BJ. Management algorithm and outcomes evaluation of partial mastectomy defects treated using reduction or mastopexy techniques. *Ann Plast Surg* 2007;59:235-42.
  17. Munhoz AM, Montag E, Arruda E, Pellarin L, Filassi JR, Piato JR, et al. Assessment of immediate conservative breast surgery reconstruction: a classification system of defects revised and an algorithm for selecting the appropriate technique. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:716-27.
  18. Fitoussi AD, Berry MG, Famà F, Falcou MC, Curnier A, Couturaud B, et al. Oncoplastic breast surgery for cancer: analysis of 540 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:454-62.
  19. Silverstein MJ. How I Do It: Oncoplastic Breast-Conservation Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2010 Oct;17 Suppl 3:242-4
  20. Giacalone PL, Roger P, Dubon O, El Gareh N, Rihaoui S, Taourel P, et al. Comparative study of the accuracy of breast resection in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:605-14.
  21. Kaur N, Petit JY, Rietjens M, Maffini F, Luini A, Gatti G, et al. Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:539-45.
  22. Meretoja TJ, Svarvar C, Jahkola TA. Outcome of oncoplastic breast surgery in 90 prospective patients. *Am J Surg*. 2010;200:224-8.
  23. McCulley S, Macmillan R. Therapeutic mammoplasty—analysis of 50 consecutive cases. *Br J Plast Surg* 2005;58:902-7.
  24. Caruso F, Catanuto G, De Meo L, Ferrara M, Gallodoro A, Petrolito E, et al. Outcomes of bilateral mammoplasty for early stage breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:1143-7.
  25. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88:553-64.
  26. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:3259-65.
  27. Khan J, Barrett S, Forte C, Stallard S, Weiler-Mithoff E, Doughty JC, et al. Oncoplastic breast conservation does not lead to a delay in the commencement of adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39:887-91.
  28. Mazouni C, Naveau A, Kane A, Dunant A, Garbay JR, Leymarie N, et al. The role of Oncoplastic Breast Surgery in the management of breast cancer treated with primary chemotherapy. *Breast*. 2013;22:1189-93.
  29. Fernández A, Aguilar D, Gutiérrez N, et al. Experiencia en cirugía oncoplástica: en cáncer de mama. *Rev Venez Oncol* 2010;22:169-173.
  30. Haloua MH, Krekel NM, Winters HA, Rietveld DH, Meijer S, Bloemers FW, et al. A systematic review of oncoplastic breast-conserving surgery: current weaknesses and future prospects. *Ann Surg* 2013;257:609-20.
  31. Schaverien MV, Stallard S, Dodwell D, Doughty JC. Use of boost radiotherapy in oncoplastic breast-conserving surgery - a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1179-85.
  32. Cataliotti L, De Wolf C, Holland R, Marotti L, Perry N, Redmond K, et al. Guidelines on the standards for the training of specialised health professionals dealing with breast cancer. *Eur J Cancer*. 2007;43:660-75.
  33. Scalfani LM, Bleznak A, Kelly T, El-Tamer MB. Training a new generation of breast surgeons: are we succe-

#### Declaración de conflictos de intereses:

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



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

## Experiencia asistencial y administrativa del manejo multidisciplinario del cáncer gástrico en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

Multidisciplinary Care and management of gastric cancer in the Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

Jorge F. Salas-Sanchez<sup>1</sup>, Fanny Via y Rada<sup>1</sup>, César A. Torres<sup>1</sup>, Idelso Vasquez<sup>2</sup>, José Alarcón<sup>2</sup>, José Arenas<sup>3</sup>, José Marrufo<sup>4</sup>, Carlos Aliaga<sup>1</sup>, Paulo Castañeda<sup>1</sup>, Thanya Runciman<sup>1</sup>, Rebeca Serra<sup>1</sup>, Rubén Hermoza<sup>1</sup>, Luis Campana<sup>2</sup>.

### RESUMEN

**Introducción:** En el Perú, en el año 2012 se diagnosticaron 4340 casos nuevos de Cáncer Gástrico (CG), falleciendo por esta causa un poco más de 3600 personas. La experiencia de centros de alta eficiencia ha demostrado que la realización oportuna de los diferentes procedimientos de tamizaje, diagnóstico, estadiaje y tratamiento del CG, contribuyen en el manejo eficaz de esta patología. El objetivo de este trabajo fue evaluar la experiencia administrativa y asistencial del manejo multidisciplinario del CG en un hospital general. **Métodos:** Se revisaron los casos de CG, diagnosticados y tratados en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen en el periodo del 01 de enero al 31 de diciembre del 2013. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS 22.0. **Resultados:** Se diagnosticaron 79 casos durante el año 2013. En el 94,9% de los casos el diagnóstico anatomopatológico fue establecido mediante biopsias endoscópicas, y en el 5,1% restante, la demostración histológica se realizó luego de una cirugía de emergencia por complicaciones agudas secundarias al tumor. El estadiaje se realizó en todos los casos con tomografías y solo en un 29,1% con una ecoendoscopia adicional. 61 pacientes recibieron tratamiento sistémico, de los cuales 12 (19,6%) fue terapia perioperatoria, 2 (3,2%) en neoadyuvancia, 21 (34,4%) en adyuvancia y 26 (42,6%) como tratamiento de enfermedad avanzada. **Conclusiones:** Es necesario el manejo en red del cáncer gástrico traducido en un apoyo real de la administración institucional que contemple la asignación de equipos y mayores recursos humanos, acorde con la priorización normativa institucional ya establecida para el manejo de la patología neoplásica gástrica.

### ABSTRACT

**Background:** In Peru, 4340 new cases of gastric cancer (GC) were diagnosed in the year 2012 and over 3600 people died for this cause. The experience of high-efficiency centers has shown that timely implementation of procedures for screening, diagnosis, staging and treatment of GC, contribute to the effective management of this neoplasm. The aim of this study was to evaluate the administrative and multidisciplinary care management of GC in a general hospital. **Methods:** We reviewed cases of GC, diagnosed and treated in the Hospital Guillermo Almenara Irigoyen in the period from January 1 to December 31, 2013. Statistical analyzes were done using the software SPSS 22.0. **Results:** 79 cases were diagnosed in 2013. In 94.9% of cases the pathological diagnosis was established by endoscopic biopsies, and in 5.1%, the histological diagnosis took place after emergency surgery by acute complications secondary to the tumor. The staging was performed in all cases with CT alone and 29.1% with an additional endoscopic ultrasound. 61 patients received systemic treatment, of which 12 (19.6%) was perioperative therapy, 2 (3.2%) in neoadjuvant therapy, 21 (34.4%) adjuvant and 26 (42.6%) as a treatment for advanced disease. **Conclusions:** It is necessary a multidisciplinary care and management of gastric cancer, and a real institutional support that addresses the allocation of additional human resources and equipment, according to the institutional rules established for the management of gastric neoplasm.

**Palabras clave:** *Cáncer gástrico, manejo multidisciplinario, indicadores hospitalarios.*

**Keywords:** *Gastric cancer, multidisciplinary management, hospital indicators.*

#### Afiliaciones:

- 1, Departamento de Oncología Médica-Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.
- 2, Departamento de Cirugía de Estómago del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.
- 3, Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.
- 4, Departamento de Gastroenterología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

#### Autor para correspondencia:

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

Recibido el 10 de Abril de 2015  
Aceptado para publicación el 3 de Setiembre de 2015

## INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico se ha constituido en un importante problema de salud pública a nivel mundial a pesar de la importante disminución de su incidencia en los países occidentales. En el mundo la incidencia del cáncer gástrico es de 12,1 casos por cada 100 mil habitantes, ocupando el sexto lugar en frecuencia, mientras que en los países asiáticos, esta neoplasia ocupa el segundo lugar, con una incidencia y mortalidad de 22,8 y 16,7 casos por cada 100 000 habitantes, respectivamente.<sup>1,2</sup> En el Perú, el cáncer gástrico es la segunda neoplasia más frecuente entre los varones y la cuarta en la población general, con una incidencia anual estandarizada de 15,8 casos por 100 000 habitantes.<sup>2</sup> Solo en el año 2012 se diagnosticaron 4340 casos nuevos, falleciendo por esta causa un poco más de 3600 personas, colocando al cáncer gástrico como una de las más importantes causas de muerte por neoplasias malignas en nuestro país.<sup>2,3</sup>

Diferentes factores ambientales, tales como infección por *Helicobacter pylori*,<sup>4</sup> tabaco,<sup>5</sup> y consumo de sal,<sup>6</sup> se han relacionado con el desarrollo del cáncer gástrico. También la presencia de historia familiar de cáncer gástrico esta significativamente relacionado con el incremento de riesgo para desarrollar esta enfermedad.<sup>7</sup> Aunque la mayoría de los casos de cáncer gástrico son esporádicos, aproximadamente de 1 a 3% se asocian a un síndrome hereditario tal como el cáncer colorrectal no polipósico hereditario, síndrome de Li-Fraumeni, Poliposis Adenomatosa familiar y síndrome de Peutz-Jeghers.<sup>8,9</sup>

El estadiaje del cáncer gástrico continúa siendo importante reto debido a la limitada sensibilidad de los exámenes de estadiaje. La utilidad de la ecoendoscopia en el estadiaje pre-quirúrgico fue evaluada en el año 2006 por Tsendsuren, demostrando que la precisión global de este examen para determinar la profundidad tumoral es de 68,3%, con tasas de sobreestadiaje e infraestadiaje de 24,4 y 7,3%, respectivamente. La ecoendoscopia muestra una tendencia al sobreestadiaje debido al engrosamiento de la pared gástrica por los cambios inflamatorios peritumorales y a la ausencia de serosa en ciertas áreas del estómago. La precisión para evaluar la afectación ganglionar o el estadiaje N fue del 100% para los N0, del 41,7% para los N+, y del 66% en términos globales. El diagnóstico erróneo del compromiso ganglionar se relacionó con la dificultad para distinguir los ganglios linfáticos inflamatorios de los malignos, los cuales pueden imitar los hallazgos sonográficos. Así mismo, debemos de precisar que el estadiaje por ecoendoscopia es operador dependiente, es decir, que su eficiencia se asocia al entrenamiento y experiencia del ecoendoscopista. Además, en muchos casos, la utilidad en la determinación del N se ve limitada con los ganglios

profundos y muchas veces depende del transductor que se esté usando.<sup>10-12</sup> Otros exámenes, como la Resonancia Magnética o la tomografía con multidetector lineal, han demostrado tener parecida sensibilidad a la ecoendoscopia para evaluar el estadio T y la afectación de la serosa, lastimosamente la experiencia con estos dos exámenes aún resulta limitada, por lo que la ecoendoscopia se ha convertido en la técnica de elección a la hora de valorar el estadio T prequirúrgico.<sup>13</sup> Otro aspecto a considerar es la pobre sensibilidad de la tomografía para determinar la metástasis peritoneal. Un estudio demostró que de 657 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE), sin síntomas y que no mostraron metástasis en la tomografía de estadiaje, 31% eran M1 por laparoscopia, siendo significativamente prevalente en los pacientes con tumores de la UGE, pacientes con compromiso global del estómago (linitis), estadios T3/T4, compromiso ganglionar mayor a 1 cm, tumores pobremente diferenciados y pacientes con menos de 70 años.<sup>14</sup> El uso sistemático del lavado peritoneal preoperatorio ha sido desde siempre un tema muy controversial. La utilidad predictiva de la citología por lavado peritoneal fue evaluada en 1998 por Burke y el 2005 por Bentrem. Ambos autores concluyeron que aproximadamente el 6,5% de los pacientes sometidos a una cirugía R0 tienen un lavado peritoneal positivo y que este se asocia de manera más importante a un mayor estadio T, pero no a un mayor estadio N. La sobrevida global media de los pacientes con citología positiva fue de 14,8 meses, mientras que en los pacientes con citología negativa la sobrevida media fue de 98,5 meses. El análisis multivariado de este estudio demostró que los estadios T y N preoperatorios, la localización tumoral y la citología, son predictores significativos del resultado final. Además, se demostró que la citología positiva fue el predictor de muerte más importante en esta enfermedad.<sup>15,16</sup>

La resección quirúrgica permanece como la primera opción de tratamiento curativo en el cáncer gástrico, con una tasa de supervivencia a 5 años de 58% a 78% para el estadio I y de 34% para el estadio II.<sup>17</sup> A pesar de esto, la tasa de supervivencia global a 5 años permanece bastante pobre y oscila entre 15 a 35%,<sup>18</sup> debido a las altas tasas de recurrencia local y sistémica luego de una resección con intención curativa.<sup>19-21</sup> En las últimas décadas, diversos estudios clínicos han demostrado un aumento en la sobrevida con el tratamiento adyuvante sistémico en cáncer gástrico, con un éxito discreto cuando se compara a los resultados obtenidos en cáncer de mama y cáncer colorrectal.<sup>22-25</sup> A pesar de un resultado poco contundente, la terapia adyuvante permanece como una importante opción de tratamiento después de la resección, debido al pobre pronóstico y la alta tasa de recurrencia. Sin embargo, a pesar de la amplia aceptación de los beneficios del tratamiento adyuvante, no se ha

establecido un régimen estándar, especialmente en los países donde la cirugía D2 es un procedimiento quirúrgico de rutina. Debido a la alta incidencia de recurrencia locorregional después de la cirugía, la radioterapia local se ha convertido en una importante opción de tratamiento para ser usado en combinación con quimioterapia.<sup>26</sup> El estudio INT-0116 (intergroup 0116), el principal estudio de Fase III que comparó la quimioradioterapia versus observación, demostró un importante beneficio en la supervivencia con la quimioradioterapia en pacientes con cáncer gástrico, con una tasa de supervivencia global a tres años de 50 y 41% para los grupos postoperatorio y solo cirugía, respectivamente.<sup>26</sup> Sin embargo, la principal limitación para la aceptación global del régimen INT-0116 como modalidad de tratamiento adyuvante en cáncer gástrico, ha sido la limitada disección ganglionar (D0 o D1) de los pacientes reclutados en el estudio, observado en el 90% de los casos. Aunque la superioridad de la disección ganglionar D2, en comparación de la disección D1, para reducir la recaída locorregional, no ha sido demostrado de forma consistente,<sup>27,28</sup> un estudio retrospectivo demostró el beneficio en supervivencia y en disminución de la tasa de recurrencia de la quimioradioterapia adyuvante (tasa de supervivencia global a 5 años de 57% con quimioradiación y de 51% en el grupo que no recibió este tratamiento),<sup>29</sup> pero cuando se hizo un diseño prospectivo comparando quimioterapia mas quimioradiación versus solo quimioterapia en el contexto de la adyuvancia de pacientes con cirugía D2, no se observaron diferencias en las tasas de recurrencia local.<sup>30</sup> Lo cierto es que aún existen muchas controversias sin resolver, como cual debe ser la extensión de la cirugía, la extensión de la disección ganglionar, el régimen óptimo de quimioterapia en asociación con radioterapia adyuvante, y cuál podría ser el impacto de las nuevas técnicas de radioterapia conformacional. Como resultado de esto, el uso del tratamiento adyuvante y los diferentes regímenes usados, pueden variar entre ciudades e instituciones.

Por el año 2006, Cunningham et al. publicaron el beneficio de la quimioterapia perioperatoria, una nueva estrategia de tratamiento, en el contexto de pacientes con cáncer gástrico y de la UGE resecable versus solo cirugía. Los resultados de este análisis mostraron una mejoría en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global cuando se usaba la quimioterapia antes y después del tratamiento quirúrgico, permitiendo la aprobación de esta estrategia, como una nueva opción de tratamiento, en este grupo particular de pacientes.<sup>31</sup> Así mismo, el beneficio de la neoadyuvancia con quimioterapia o quimioradioterapia ha sido demostrado en diversos estudios,<sup>32-34</sup> así como el uso de la quimioterapia<sup>35-37</sup> o los anticuerpos monoclonales, como trastuzumab<sup>38</sup> o ramucirumab<sup>39</sup>, en el escenario metastásico.

La experiencia de centros de alta eficiencia nos ha demostrado que la realización oportuna de los diferentes procedimientos de tamizaje, diagnóstico, estadiaje y tratamiento de la patología neoplásica, y en especial del cáncer gástrico, contribuyen en el manejo eficaz de esta patología. Es así que la participación conjunta y organizada de las diferentes especialidades involucradas en el manejo de estas enfermedades, juega un rol fundamental para la obtención de los objetivos de oportunidad y eficiencia. Estos objetivos pueden traducirse en diversos indicadores, tales como el tiempo apropiado entre el inicio de los síntomas y la instauración de la primera medida terapéutica, la concordancia entre el estadiaje clínico inicial preoperatorio y el estadiaje anatomopatológico final, el porcentaje de cirugías con intención curativa y el apego a las pautas estandarizadas de los protocolos terapéuticos, entre otros.

Es por todo esto que se ha considerado oportuno hacer una primera evaluación de la experiencia en el manejo del cáncer gástrico de un equipo multidisciplinario de especialistas en gastroenterología, medicina oncológica, radiodiagnóstico, cirugía y anatomía patológica, que sirva de base para que el manejo del cáncer gástrico en nuestro hospital sea progresivamente más eficiente.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

El presente estudio tiene un diseño observacional de corte transversal.

### Pacientes

Se incluyeron a todos los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma gástrico en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo del 01 de enero al 31 de diciembre del 2013. Los pacientes debían tener estudio patológico ya sea de la biopsia endoscópica o del estudio de la pieza operatoria después de una cirugía de emergencia. Todos los pacientes fueron evaluados por un equipo hospitalario multidisciplinario, integrado por los servicios de cirugía de estomago, oncología médica, patología, gastroenterología y radiología.

### Variables evaluadas

Se evaluaron características demográficas de edad y sexo de los pacientes. Se determino además el tiempo entre el inicio de síntomas y el ingreso al hospital, el tiempo entre el ingreso al hospital y el primer tratamiento, los tipos histológicos, la clasificación patológica según Lauren, la localización por endoscopia, la concordancia entre el estadiaje por ecoendoscopia y tomografía, la concordancia entre el estadiaje clínico y patológico, el tipo de cirugía según técnica quirúrgica y según disección ganglionar, los márgenes quirúrgicos,

lavado peritoneal, biopsia de congelación, estudio de anatomía patológica de la pieza quirúrgica, TNM patológico, tipo de tratamiento médico, respuesta al tratamiento médico y resultado después del seguimiento.

### Análisis estadístico

Los datos de este estudio fueron analizados mediante el sistema SPSS 22.0, usando estadísticos de frecuencia y dispersión, además de tablas 2 x 2.

### Consideraciones éticas

El presente estudio contó con la aprobación institucional del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Debido a su naturaleza descriptiva del estudio, no se utilizó consentimiento informado.

## RESULTADOS

### Características de los pacientes

Se evaluaron 79 casos de los cuales, 64,6% correspondió al sexo masculino (51/79) (Tabla 1), el rango de edades estuvo comprendido entre los 31 y 89 años, siendo la media de 64 años. El intervalo entre el inicio de síntomas y el ingreso a nuestro hospital tuvo una mediana de 190 días (el mínimo de 30 días y el máximo de 469 días) y entre el ingreso al hospital y la implementación de la primera medida terapéutica fue de 33 días (el mínimo de 6 días y el máximo de 314 días).

### Características del diagnóstico

De los 79 casos en el 94,9% el diagnóstico anatomopatológico fue establecido mediante biopsias endoscópicas, y en el 5,1% restante, la demostración histológica se realizó en el estudio de la pieza operatoria, luego de una cirugía, por cuadros de hemorragia, obstrucción o perforación (Tabla 1).

Endoscópicamente en 15 casos la localización fue proximal, en 33 pacientes las lesiones estuvieron localizadas en 1/3 medio, y en los restantes 27 casos, correspondieron a la región antro-pilórica (1/3 distal). De estos casos, la biopsia demostró que 6 casos correspondieron a lesiones in situ y 69 casos eran neoplasias avanzadas (Tabla 2). En 4 casos no se precisó esta diferencia.

El estadiaje clínico en el 100% de los pacientes se realizó mediante endoscopia, anatomía patológica y tomografía con contraste. En el 29,1% de los pacientes se realizó adicionalmente ecoendoscopia (Tabla 1) y se observó una concordancia del 45% entre la profundidad de la lesión (T) encontrada en la ecoendoscopia y una concordancia de 65%

**Tabla 1.** Características clinicopatológicas de los pacientes con cáncer gástrico diagnosticados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2013.

Variable	Frecuencia	Porcentaje
<b>Sexo</b>		
Masculino	51	64,6
Femenino	28	35,4
<b>Modo de Diagnóstico</b>		
Endoscopia	75	97,9
Cirugía	4	5,1
<b>Ecoendoscopia</b>		
Si	23	29,1
No	56	70,9
<b>Estadio</b>		
IB	7	9,3
IIA	21	28,0
IIB	15	20,0
IIIA	13	17,3
IIIB	5	6,7
IV	14	18,7
<b>Tipo Histológico</b>		
Intestinal	40	50,6
Difuso	29	36,7
Mixto	8	10,1
N.A.	2	2,5
<b>Tratamiento médico</b>		
Neoadyuvante	2	2,9
Adyuvante	21	30,4
Perioperatorio	12	17,4
Primera línea	26	37,7
Observación	8	11,6

respecto a la presencia o ausencia de ganglios en el hallazgo anatomopatológico de la pieza operatoria. Relacionando los hallazgos tomográficos vs los anatomopatológicos, se verificó una correlación de hasta un 40% respecto a ganglios (N) y de un 45% respecto a la profundidad de la lesión (T). La coincidencia entre la profundidad de la lesión y el la positividad ganglionar entre la tomografía y la ecoendoscopia fue de 69,6% en ambos casos.

**Tabla 2.** Estadios clínicos de los pacientes con cáncer gástrico in situ y avanzado diagnosticados en el Hospital Nacional Guillermo Almendra Irigoyen, 2013.

TIPO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>Cáncer in situ</b>	<b>6</b>	
I (Elevado)	3	50
Ila (Levemente elevado)	1	16,7
Ilc (Deprimido)	1	16,7
III (Excavado o ulcerado)	1	16,66
<b>Cáncer avanzado</b>	<b>69</b>	
I (Polipoidea)	3	4,3%
II (Ulceración central)	11	15,9%
III (Ulcerado)	31	44,9%
IV (Infiltrante difuso o linitis)	4	5,8%
V ( No evaluable)	20	29,0%

### Características histopatológicas

La distribución de los pacientes por estadios clínicos fue: estadio I, 9,3%; estadio II, 48,0%; estadio III, 24,0% y estadio IV, 18,7% (Tabla 1).

Histológicamente, 50,6% de los casos de acuerdo a la clasificación de Lauren correspondió al tipo I o Intestinal, 36,7% al tipo II o difuso y el restante 10,1% fueron de histología mixta (tipo III). En 2,5% de los casos no se pudo hacer esta precisión (Tabla 1).

### Manejo quirúrgico

Con respecto al tipo de cirugía, se pudo evaluar esta variable en 65 pacientes. A 20 pacientes (30,8%) se le realizó una cirugía paliativa y en el restante (69,2%) la cirugía tuvo intención curativa (Tabla 3). En las cirugías curativas el abordaje fue laparoscópico en 5 casos, abierta o convencional en 35 casos y convertida en 5 pacientes. En las cirugías con intención curativa, el lavado peritoneal se realizó en 46,7%, siendo positivo en 4 casos. Así mismo, en este grupo de cirugías curativas, la disección ganglionar fue D1 en 31,1% y 68,9% fue D2.

De acuerdo a la AJCC se consideran márgenes adecuados distales a aquellos mayores de 5 cm para las localizaciones del tercio proximal y medio, mientras que para las localizaciones del tercio distal este margen debería ser mayor o igual a 2 cm. En relación a los márgenes proximales para la localización medias y distales el margen obtenido debiera ser mayor o igual a 5 cm y para las lesiones del tercio proximal, mayor o igual a 2 cm. Considerando esta definición, en el 36,2% de los casos la cirugía fue óptima en relación al margen proximal y de 43,1% en lo referente al margen distal. La cirugía fue óptima en su totalidad (considerando ambos márgenes) en 13,8% (Tabla 3).

Las complicaciones post operatorias se pudieron evaluar en 65 pacientes. Solo el 10,8% de las cirugías presentaron complicaciones. Estas complicaciones fueron clasificadas como médicas (4 casos) o quirúrgicas (3 casos) y no hubo casos de mortalidad en la población evaluada y durante el periodo analizado. Las complicaciones quirúrgicas observadas fueron: la dehiscencia de anastomosis (2 casos) y la evisceración (1 caso) (Tabla 3).

Los bordes quirúrgicos se evaluaron en 58 pacientes, de los cuales, el 56,9% fueron R0, 17,7% fueron R1 y 13,9% fueron R2 (Tabla 3). Correlacionando la apreciación del cirujano de márgenes libres y la existencia de infiltración tumoral en los márgenes histológicos (R) existió una concordancia del 66,7%. La mediana del tiempo entre la fecha operatoria y el resultado anatomopatológico fue de 21 días.

De los pacientes a los que se les realizó una cirugía con intención curativa, el 50% de los casos recibieron quimioterapia postoperatoria, sea esta dentro de un esquema perioperatorio o como adyuvancia.

Del total de casos que fueron tributarios de cirugía con intención curativa (38 casos), 6 recibieron manejo perioperatorio, de los restantes 32, tenían indicación perioperatoria 25 pacientes, de los cuales 17 fueron directamente a tratamiento quirúrgico. Un paciente fue a neoadyuvancia, un paciente a quimioterapia sin intención quirúrgica y 6 fueron solo a observación. Dentro de este grupo de tratamiento perioperatorio los 6 casos llegaron a ser sometidos a cirugía evidenciándose enfermedad progresiva patológica en un solo caso.

**Tabla 3.** Manejo quirúrgico de los pacientes con cáncer gástrico diagnosticados en el Hospital Nacional Guillermo Almendra Irigoyen, 2013.

Variable	Frecuencia	Porcentaje
<b>Tipo de cirugía</b>		
Curativa total	27	41,5
Curativa subtotal	18	27,7
Paliativa derivativa	1	1,5
Paliativa laparoscópica	4	6,2
Paliativa reductiva	10	15,4
Paliativa paliativa	5	7,7
<b>Márgenes quirúrgicos</b>		
Óptimo	8	13,8
No óptimo	50	86,2
<b>Complicaciones quirúrgicas</b>		
Dehiscencia	2	28,6
Evisceración	1	14,3
Neumonía intrahospitalaria	1	14,3
Sepsis	3	42,9
<b>Resultado quirúrgico</b>		
R0	33	56,9
R1	14	24,1
R2	11	19,0

### Características del tratamiento

Referente al tratamiento médico, 61 recibieron terapia sistémica, la que fue administrada como terapia neoadyuvante en 2 casos, 12 casos correspondieron a tratamiento perioperatorio, 21 casos a adyuvancia y en los restantes 26, la terapia sistémica fue con criterio exclusivamente paliativo.

La duración de la terapia sistémica fue también analizada y esta tuvo un promedio de 58 días, 140 días, 107 días y 107 días, para los escenarios anteriormente descritos (Tabla 1).

### DISCUSIÓN

En el Hospital Almenara se diagnosticaron 79 casos durante el año 2013. Al ser un hospital de referencia, con una población adscrita de 1' 125 176 personas, la proyección aproximada según la incidencia de cáncer gástrico en nuestro país, indica que deberían diagnosticarse 180 casos por año en la red asistencial Almenara, estando en este contexto con una probable fuga de casos o de una demanda no atendida.<sup>40</sup>

En nuestra serie de casos se encontró que el cáncer gástrico es más frecuente en varones que en las mujeres, con una proporción de 2 a 1. Esta relación se repite en todas las series poblacionales del mundo, incluso en los asiáticos. Igualmente, observamos en nuestros datos que la incidencia se incrementa con la edad, habiendo obtenido una media de 64 años, dato que igualmente concuerda con el registro de Cáncer de Lima Metropolitana, las estadísticas del INEN y Globocan.<sup>1,2</sup>

El método diagnóstico fue predominantemente por medio endoscópico (94,9%), mientras que en el 5,1% restante, el diagnóstico se hizo tras una cirugía de emergencia. Se ha notado que existe un largo intervalo entre el inicio de los síntomas y la instauración de la primera medida terapéutica lo que a su vez ocasiona que un alto porcentaje de nuestros pacientes acudan con enfermedad avanzada local regional o metastásica. La endoscopia sigue siendo el gold estándar para el diagnóstico de esta enfermedad, accediendo a este examen ya sea por el inicio de síntomas o dentro de un programa público de cribado. La sensibilidad de la endoscopia oscila entre el 70 – 98%, y es operador dependiente.<sup>41</sup> Algunos pacientes con cáncer gástrico pueden debutar con una emergencia quirúrgica. A ese respecto, una publicación del grupo japonés mostró que las dos más importantes emergencias quirúrgicas de esta patología son la perforación (entre 0,56 y 3,9%) y el sangrado (5%). En nuestra serie, el 5,1% del total de pacientes, debuto con alguna de estas dos complicaciones, por lo que el diagnóstico se hizo luego de una cirugía de emergencia.<sup>42</sup>

Si bien ha habido una marcada disminución de los

cánceres gástricos de origen distal y tipo intestinal, los adenocarcinomas difusos y proximales han ido en aumento, sobre todo en los países occidentales. La incidencia de los tumores de estómago por sitios de localización varían ampliamente según localización geográfica, raza y estatus socioeconómico. El cáncer gástrico distal predomina en los países en desarrollo, afroamericanos y estados socioeconómicos bajos, mientras que los tumores proximales son más comunes en países desarrollados, entre los blancos y en clases socioeconómicas altas. Las divergentes tendencias en la incidencia pueden representar dos enfermedades con diferentes etiologías. Las principales causas del cáncer gástrico distal son la infección por *H. pylori* y la dieta, mientras que para el cáncer proximal es la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la obesidad. En nuestra revisión, el tercio medio y distal son los sitios con mayor frecuencia de presentación, situación que se relaciona con el estado de desarrollo de nuestro país, inadecuados niveles de salubridad y la racional asociación con la infección por *H. pylori*.<sup>43</sup>

El cáncer gástrico avanzado fue mucho más frecuente que el precoz (92% vs 8%), datos que contrastan con los reportados en series japonesas, en donde la enfermedad precoz representa hasta un 40% del total.<sup>44,45</sup> Esta diferencia probablemente se asocia a la carencia de estrategias de cribado en nuestra población, a pesar de la alta incidencia de esta patología. Desde que Japón implementó las guías de tamizaje para cáncer gástrico, la mortalidad ajustada por edad para los varones disminuyó de 69,9 a 34,5 y en mujeres de 34,1 a 13,2 por 100 000 habitantes, todo gracias a la posibilidad de una detección más temprana.<sup>46</sup>

El tipo histológico más frecuente, según la clasificación de Lauren, fue el intestinal, representando el 50,6% de todos los casos, seguido del difuso con un 36,7% y el restante 10,1% fueron de histología mixta. En 2,5% de los casos no se pudo hacer esta precisión. Los datos de otras series demuestran que las frecuencias relativas según esta clasificación son de 54% para el tipo intestinal, 32% para el tipo difuso y 15% para el indeterminado, hallazgos que son concordantes con esta revisión. Esta clasificación histopatológica, usada de forma sistemática durante los últimos 50 años, se ha asociado recientemente a ciertas características clínicas, como que el tipo difuso es más frecuente en mujeres e individuos jóvenes, mientras que el tipo intestinal se asocia con mayor frecuencia a la metaplasia por infección de *H. pylori*.<sup>47</sup> Así mismo, esta clasificación basada en características puramente histopatológicas, también se ha asociado con un perfil biomolecular diferente, estableciendo mutaciones y alteraciones genéticas particulares a cada tipo de cáncer gástrico, como las mutaciones de b-catenina, APC y p53 son más importantes en el tipo intestinal, mientras que

e-cadherina lo es en el fenotipo difuso.<sup>48</sup>

El estadiaje se realizó con tomografías en el 100% de los casos, mientras que solo el 35,7% de los pacientes tributarios ecoendoscopia de estadiaje tuvo acceso a este examen, en la mayoría de casos por falta de turnos y citas para el procedimiento. Un subanálisis de nuestros datos demostró una concordancia, entre la ecoendoscopia y el resultado de anatomía patológica de la pieza quirúrgica, de 45% para la profundidad (T) y 65% para la detección de ganglios patológicos (N), mientras que la concordancia entre la tomografía y la anatomía patológica fue de 45% y 40% para el T y N, respectivamente. A diferencia de lo descrito en otras series, en las cuales la ecoendoscopia ofrece una mayor sensibilidad para la profundidad de la lesión (T), en nuestra serie se notó una mayor precisión en la determinación del compromiso ganglionar. Por otro lado, la concordancia T y N entre la tomografía y el resultado de anatomía patológica, siendo baja, está acorde con lo reportado en otras publicaciones. Así mismo, la concordancia entre la ecoendoscopia y la patología es similar a la encontrada en una serie publicada por el MSKCC, donde la precisión para el estadio T y N fue del 57 % y 50% respectivamente.<sup>49</sup> La concordancia en determinar el estadio T y N fue inferior a las encontradas en series internacionales, 74% y 75% respectivamente,<sup>50</sup> lo que nos está llevando a un estadiaje erróneo de los casos de cáncer gástrico, con una implicancia directa en la estrategia de tratamiento. En general, estos procedimientos han demostrado tener una baja sensibilidad y precisión, por lo que se hace necesario la introducción de nuevas modalidades de estadiaje, dentro de las cuales la laparoscopia ocupara un rol fundamental.

A nivel nacional, la gran mayoría de las cirugías son con intención paliativa, dado el estadio avanzado con que se presenta la enfermedad, sin embargo, en nuestra serie el 69,2% de las cirugías fueron con intención curativa, a pesar del intervalo prolongado transcurrido entre el inicio de síntomas y la primera intervención terapéutica, lo que resaltaría el beneficio de la intervención multidisciplinaria: procedimientos para estadiaje, terapia perioperatoria y oportunidad de la implementación de las diferentes modalidades terapéuticas.

Se realizaron 65 intervenciones quirúrgicas 45 (69,2%) con intención curativa y 20 (36,8%) paliativas. De las curativas el 60 % fueron totales y el 40% subtotales. En el grupo de las cirugías curativas la disección D2 fue la más frecuente (68,9%). Por lo menos 2 ensayos clínicos no mostraron beneficio en la supervivencia para la gastrectomía total comparada con la subtotal para pacientes con enfermedad distal.<sup>50,51</sup> En uno de estos reportes, 169 pacientes candidatos para resección curativa por adenocarcinoma antral fueron asignados aleatoriamente a gastrectomía total o

subtotal,<sup>51</sup> observando que las tasas de complicaciones y la mortalidad perioperatoria fueron muy similares (de 32% y 1,3% con gastrectomía total y de 34% y 3,2% con gastrectomía subtotal, respectivamente). Datos similares fueron encontrados en un ensayo del Grupo de Estudio Italiano de tumores Gastrointestinales en los cuales la sobrevida a los 5 años fue 65 y 62% para el grupo de gastrectomía subtotal y total.<sup>52</sup> En la mayoría de series la calidad de vida después de una gastrectomía subtotal es superior a la que presentan los pacientes con gastrectomía total.<sup>52,53</sup>

El objetivo primario de la cirugía es lograr una resección completa con márgenes negativos (Resección R0), encontrándose según otras series que sólo un 50% terminará en una resección R0 del primario.<sup>54,55</sup> Según nuestros datos, el 56,0% fueron cirugías R0, 17,7% R1 y 13,9% R2, estando de acuerdo a los estándares internacionales. Debemos precisar que solo en 30% de las cirugías el margen proximal fue óptimo y para el margen distal esto solo ocurrió en el 43% de casos.

La morbilidad en pacientes con esta patología es alrededor del 20%.<sup>56</sup> En nuestro centro se evaluaron las complicaciones postoperatorias en 65 pacientes, encontrándose que sólo el 10,8% presentaron complicaciones (4 médicas y 3 quirúrgicas). La necesidad de tratamiento adyuvante es manifiesta ya que en estudios que compara cirugía sola versus cirugía más tratamiento adyuvante encontraron una sobrevida a 3 años de 70,1% vs 80,1% respectivamente.<sup>57</sup> En nuestra serie de casos el 50% recibió tratamiento posterior a la cirugía, ya sea dentro de un programa perioperatorio (12 casos) o en la estrategia adyuvante (12 casos).

La neutropenia febril secundaria a quimioterapia ocurre con mayor frecuencia en pacientes con neoplasias linfoproliferativas presentando como principales factores de riesgo la presencia de comorbilidades preexistentes y estadios clínicos avanzados de la enfermedad. Existe una relación directa entre la cantidad de factores de riesgo y la mortalidad, así como en los casos con un foco infeccioso primario respiratorio.

Es necesario el manejo en red del cáncer gástrico traducido en un apoyo real de la administración institucional que contemple la asignación de equipos y mayores recursos humanos, acorde con la priorización normativa institucional ya establecida para el manejo de la patología neoplásica gástrica.

Dada la limitada sensibilidad de los procedimientos para el estadiaje clínico, la laparoscopia diagnóstica se transforma en una necesidad para garantizar un estadiaje correcto y un tratamiento acorde con esto.

Al ser el cáncer gástrico una enfermedad sistémica, la terapia médica constituye un complemento

indispensable al tratamiento quirúrgico y debe ser integrado en el manejo de todos los estadios de esta enfermedad.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Bray F, Center M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61:69-90.
- 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 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2011*. Atlanta: American Cancer Society; 2011.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al: Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 2001; 345:784-9.
- Sung NY, Choi KS, Park EC, Park K, Lee SY, Lee AK, et al. Smoking, alcohol and gastric cancer risk in Korean men: The National Health Insurance Corporation Study. *Br J Cancer.* 2007; 97:700-4. Epub 2007 Jul 17.
- Eleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to Helicobacter pylori infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer.* 2011; 104:198-207.
- Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod S. Family history and the risk of gastric cancer. *Br J Cancer.* 2010; 102:237-242.
- Barber M, Fitzgerald RC, Caldas C. Familial gastric cancer-aetiology and pathogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006; 20:721-34.
- Han MA, Oh MG, Choi IJ, Park SR, Ryu KW, Nam BH, et al. Association of Family History with Cancer Recurrence and Survival in Patients with Gastric Cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30:701-8. Epub 2012 Jan 23.
- Tsendsuren T, Jum SM, Mian XH. Usefulness of Endoscopic Ultrasonography in Preoperative TNM Staging of Cancer Gastric. *World J Gastroenterol.* 2006; 12:43-7.
- Fusaroli P, Caletti G. Endoscopic ultrasonography: Current clinical role. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17:293-301.
- Messmann H, Schlottmann K. Role of endoscopy in the staging of esophageal and gastric cancer. *Semin Surg Oncol.* 2001; 20:78-81
- Kwee RM, Kwee TC. Imaging in Local Staging of Gastric Cancer: A Systematic Review. *J Clin Oncol.* 2007; 25:2107-2116.
- Sarela A, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS. Selection of Patients with Gastric Adenocarcinoma for Laparoscopic Staging. *Am J Surg.* 2006; 191:134-8
- Burke EC, Karpeh MS, Conlon KC, Brennan MF. Peritoneal Lavage Cytology in Gastric Cancer: An independent predictor of Outcome. *Ann Surg Oncol.* 1998; 5:411-5.
- Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M, Brennan M, Coit D. The Value of Peritoneal Cytology as a Preoperative Predictor in Patients with Gastric Carcinoma undergoing a Curative Resection. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:347-53. Epub 2005 Mar 31.
- Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/), based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2012.
- Parkin D, Pisani P, Ferley J. Global cancer statistics. *Ca Cancer J Clin.* 1999; 49:33-64.
- Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg.* 2000; 87:236-42.
- Landry J1, Tepper JE, Wood WC, Moulton EO, Koerner F, Sullinger J. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990; 19:1357-62.
- Lim DH, Kim DY, Kang MK, Kim YI, Kang WK, Park CK, et al. Patterns of failure in gastric carcinoma after D2 gastrectomy and chemoradiotherapy: A radiation oncologist's view. *Br J Cancer.* 2004; 91:11-7.
- Janunger KG, Hafström L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: A review and updated meta-analysis. *Eur J Surg.* 2002; 168:597-608.
- Panzini I, Gianni L, Fattori PP, Tassinari D, Imola M, Fabbri P, et al: Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: A meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous metaanalyses. *Tumori.* 2002; 88:21-7.
- Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A, Belfiglio M, Valentini M, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: A meta-analysis of published randomized trials—A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol.* 2000; 11:837-43.
- GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: A meta-analysis. *JAMA.* 2010; 303:1729-37.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001; 345:725-30.
- Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JT, et al: Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet.* 1995; 345:745-8.
- Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al: Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: Long-term results of the MRC randomized surgical trial—Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer.* 1999; 79:1522-30.
- Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63:1279-85. Epub 2005 Aug 15.
- Lee J, Lim D, Kim S, Park S, Park J, Park Y, et al. Phase III Trial Comparing Capecitabine Plus Cisplatin Versus Capecitabine Plus Cisplatin With Concurrent Capecitabine Radiotherapy in Completely Resected Gastric Cancer With D2 Lymph Node Dissection: The ARTIST Trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30:268-73. Epub 2011 Dec 19.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11-20.
- van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP,

- et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med* 2012; *N Engl J Med* 2012; 366:2074-84.
33. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III Trial of trimodality therapy with Cisplatin, Fluorouracil, Radiotherapy, and Surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26:1086-1092.
  34. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of esophagus: FFOCD 9102. *J Clin Oncol* 2007; 25:1160-1168.
  35. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:4991-4997.
  36. Shah MA, Shibata S, Stoller RG. Random assignment multicenter phase II study modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (mDCF) versus DCF with growth factor support (GCSF) in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma (GE) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(suppl 15):Abstract 4014.
  37. Shankaran V, Mulcahy MF, Hochster HS. Docetaxel, oxaliplatin and 5-fluorouracil for treatment of metastatic or unresectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinomas: preliminary results of a phase II study. *Gastrointestinal Cancers Symposium 2009: Abstract 47*.
  38. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:687-697.
  39. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2014; 383:31-39.
  40. Estadísticas ESSALUD. Disponible en: <http://www.essalud.gob.pe/estadistica-institucional/>
  41. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82:228-31.
  42. Kasakura Y, Ajani JA, Mochizuki F, Morishita Y, Fujii M, Takayama T. Outcomes after Emergency Surgery for Gastric Perforation or severe bleeding in patients with gastric cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2002; 80:181-185.
  43. Crew K, Neugut A. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 354-362.
  44. Shimizu S, Tada M, Kawai K. Early gastric cancer: its surveillance and natural course. *Endoscopy* 1995; 27:27-31.
  45. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. *Jpn J Surg.* 1981;11:127-39.
  46. Hamashima Ch, Shibuya D, Yamazaki H, Inoue K, Fukao A, Saito H, et al. The Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 259-267.
  47. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol.* 2012; 3: 251-261.
  48. Corso G, Carvalho J, Marrelli D, Vindigni C, Carvalho B, Seruca R, et al. Somatic Mutations and Deletions of the E-Cadherin Gene. Predict Poor Survival of Patients With Gastric Cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31:868-75. Epub 2013 Jan 22.
  49. Bentrem D, Gerdes H, Tang L, Brennan M, Coit D. Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 18:53-9. Epub 2007 Mar 15.
  50. Yan C, Zhu ZG, Yan M, Zhang H, Pan ZL, Chen J, et al. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol* 2009; 100:205-14.
  51. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, Launois B, Flamant Y, Lacaine F, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg.* 1989; 209:162-6.
  52. Iivonen MK, Mattila JJ, Nordback IH, Matikainen MJ. Long-term follow-up of patients with jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy. A randomized prospective study. *Scand J Gastroenterol.* 2000; 35:679-85.
  53. Tyrväinen T, Sand J, Sintonen H, Nordback I. Quality of life in the long-term survivors after total gastrectomy for gastric carcinoma. *J Surg Oncol.* 2008; 97:121-4.
  54. Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterology.* 2007; 7:18-27.
  55. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:317-28
  56. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy--Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol.* 2004; 22:2767-73.
  57. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357:1810.
- Declaración de conflictos de intereses:** Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

## Ependimoma con metástasis cerebral recurrente y espinal en la infancia, retratamiento con radioterapia - VMAT: reporte de un caso y revisión de la literatura.

Ependymoma with recurrent brain and spinal metastases in childhood, retreat with radiotherapy - VMAT: a case report and literature review

David Martínez,<sup>1</sup> Bertha Garcia,<sup>1</sup> Cristihan Rau,<sup>1</sup> Brenda Carrion,<sup>1</sup> Gustavo Sarria,<sup>1</sup> Gustavo Luyo,<sup>1</sup> Luis Pinillos.<sup>1</sup>

### RESUMEN

Los ependimomas intracraneales constituyen aproximadamente el 3-5% de los tumores intracraneales y el 5-10% de los tumores cerebrales en la edad pediátrica. Se presenta el caso de un Paciente masculino de 14 años de edad, sin antecedentes personales de importancia. Inicia hace 2 años con cuadro clínico insidioso de 2 meses de evolución de náuseas, vómito, cefalea, inestabilidad para la marcha con tendencia a caerse hacia la derecha; se realiza Resonancia Magnética (RM) en la cual se observa extenso tumor de fosa posterior que se extiende al IV Ventrículo por el pedúnculo cerebeloso inferior hacia el ángulo pontocerebeloso izquierdo, sin hidrocefalia; es operado y tratado con radioterapia externa (RTE) localizada en otra institución. Dos años más tarde consulta por sintomatología similar además de presentar en imágenes de RM lesión intraventricular supratentorial mas metástasis espinal a nivel de D10.

### ABSTRACT

Intracranial ependymomas accounts for about 3-5% of intracranial tumours and 5-10% of brain tumors in children. We present a case of a male patient 14 years old, no other comorbid conditions. Starting 2 years ago with insidious clinical manifestations about 2 months of nausea, vomit, headache, instability To walk, tend to fall down To right side; He was evaluated with MRI which showed a space occupying lesion in posterior fossa, without hydrocephalia. He underwent gross total removal of tumor using real time neuronavigation procedure plus localized radiation therapy were carried out in another institution, 2 years later our patient calls To other consult with similar sintomatology therefore bringing a MRI with an intraventricular supratentorial lesion, plus a spinal metastases in D10.

**Palabras clave:** *Re-Irradiación, Ependimoma Recurrente Pediátrico, Diseminación, médula espinal, tratamiento, diagnóstico.*

**Keywords:** *Re-Irradiation, Pediatric Recurrent ependymoma, Dissemination, spinal cord, treatment, diagnosis.*

### Afiliaciones:

1, Departamento de Radioterapia, Oncosalud-AUNA.

### Autor para correspondencia:

David Antonio Martínez Pérez.  
Departamento de Radioterapia, Oncosalud-AUNA.  
Av. Tarapacá 345, Miraflores  
Lima 18 – Perú  
Teléfono: ++51 997 973 377  
Email: dmartinez@auna.pe

Recibido el 19 de Agosto de 2015

Aceptado para publicación el 29 de Setiembre de 2015

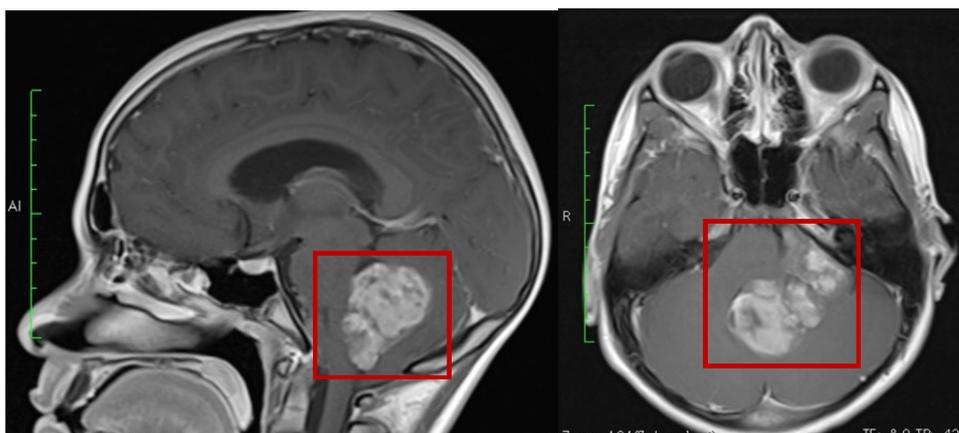
### INTRODUCCIÓN

Los ependimomas intracraneales constituyen aproximadamente el 3-5% de los tumores intracraneales<sup>1-3</sup> y el 5-10% de los tumores cerebrales en la edad pediátrica, siendo más frecuentes en menores de 5 años.<sup>4</sup> Los factores pronósticos tales como la extensión de la resección del tumor, la edad del paciente, la localización del tumor, la composición histológica y el papel de las terapias adyuvantes, todavía siguen siendo controversiales.<sup>5-7</sup>

Los ependimomas intracraneales pueden propagarse por infiltración local en el cerebro circundante o por diseminación a través del líquido

cefalorraquídeo (LCR). La verdadera incidencia de difusión de los ependimomas al LCR es aún desconocida. Es sabido que los ependimomas, en especial los de alto grado, tienden a recurrir unos años después del diagnóstico inicial,<sup>8</sup> mientras que la recurrencia tardía de ependimomas de bajo grado es inusual.<sup>9-12</sup>

La piedra angular del tratamiento es la cirugía seguida de radioterapia local, teniendo en cuenta que no hayan siembras leptomenigeas. Mejores técnicas quirúrgicas y terapias de irradiación han resultado en mejores tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años (mayores al 70%).<sup>13</sup> Aunque los pacientes con ependimoma recurrente tienen tasas de supervivencia menores (25% a los 5 años). El



**Figura 1.** Tumor de fosa posterior que se extiende al IV ventrículo por el pedúnculo cerebeloso inferior hacia el ángulo pontocerebeloso izquierdo, sin hidrocefalia.

sitio de recurrencia más común sigue siendo el primario (85%), seguido de enfermedad metastásica (25%).<sup>14</sup> El sitio de recaída tiene relación significativa con el desenlace, con tumores recurrentes localmente teniendo mejores desenlaces que aquellas recaídas metastásicas (mediana 30 meses versus 13 meses,  $p=0,02$ ).<sup>14</sup> En casos de recaída las opciones de tratamiento disponibles son: quimioterapia, re-intervención quirúrgica, y re-irradiación fraccionada.

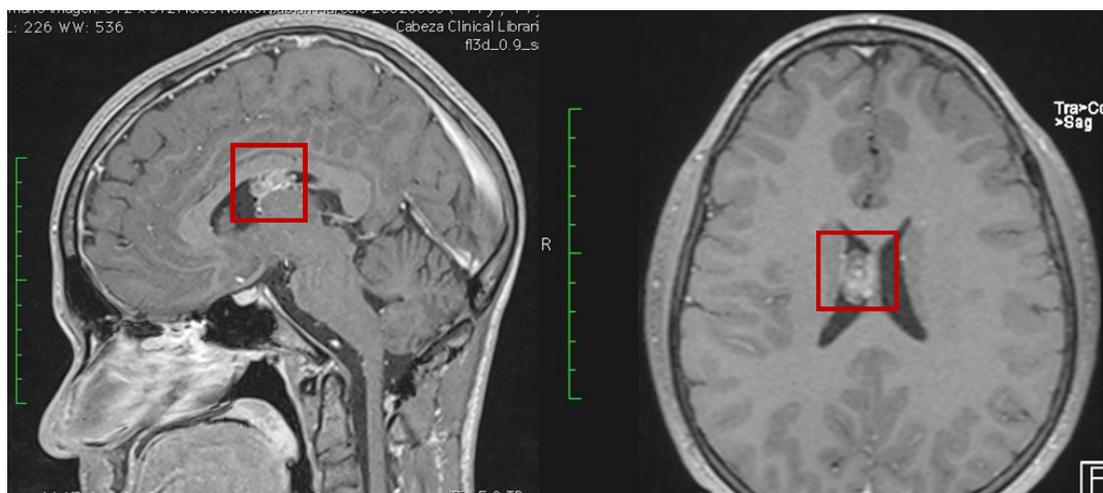
Aquí nosotros presentamos un caso de ependimoma con recurrencia craneoespinal, después de un intervalo libre de enfermedad de 2 años y que fue tratado con re-irradiación.

**PRESENTACIÓN DEL CASO**

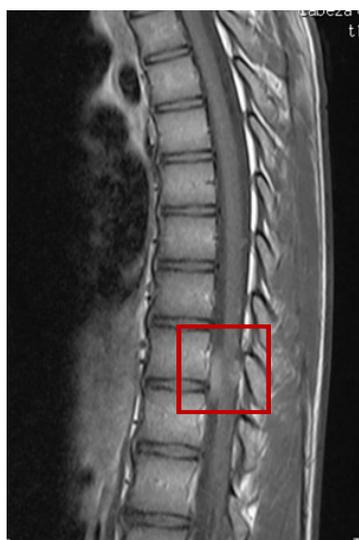
Paciente masculino de 14 años de edad, sin antecedentes personales de importancia. Inicia hace 2 años con cuadro clínico insidioso de 2 meses de evolución de náuseas, vómito, cefalea,

inestabilidad para la marcha con tendencia a caerse hacia la derecha; se realiza Resonancia Magnética (RM) en la cual se observa extenso tumor de fosa posterior que se extiende al IV Ventrículo por el pedúnculo cerebeloso inferior hacia el ángulo pontocerebeloso izquierdo, sin hidrocefalia (**Figura 1**); por lo cual se le realizó craneotomía suboccipital resección del arco posterior del atlas, resección total de tumor maligno de IV ventrículo con extensión piramidal izquierda hacia ángulo pontocerebeloso, se envía a patología la cual reporta Ependimoma Anaplásico grado III OMS; posteriormente recibe en otra institución RTE localizada a región del IV ventrículo lecho tumoral dosis 5940 cGy en 33 fracciones VMAT.

El paciente en la actualidad consulta nuevamente por sintomatología similar y trae RM Cerebral y de Columna la cual reporta recurrencia de lesión intraventricular a nivel de IV Ventrículo supratentorial con lesión de 1,7 x 1 cm además de



**Figura 2.** Lesión intraventricular a nivel del IV ventrículo supratentorial con lesión de 1,7cm x 1 cm



**Figura 3.** Imagen que se comporta con hiposeñal en T1/T2 y que capta sustancia paramagnética de contraste en una extensión paralela a la médula espinal de 1,7 cm.

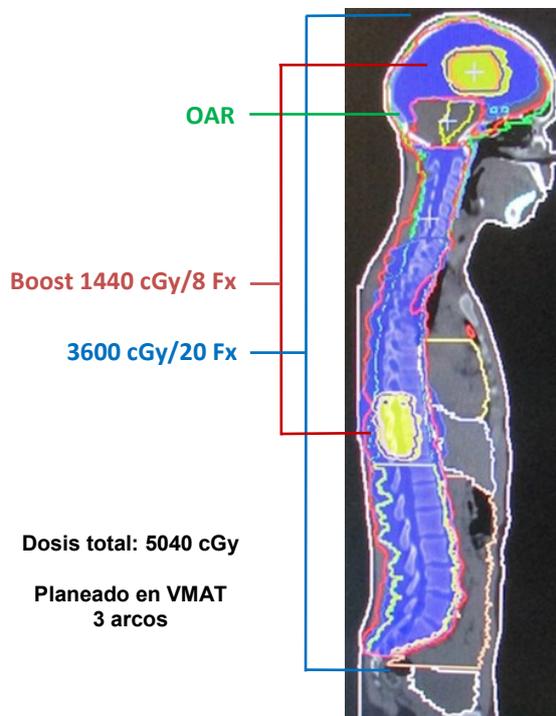
imagen de formación intradural, extramedular por detrás del cuerpo vertebral de D10, que rodea a la médula espinal a manera de manguito de mayor proporción anterior y a la derecha, la cual se comporta con hiposeñal en T1/T2 y que capta sustancia paramagnética de contraste en una extensión paralela a la médula espinal de 1,7 cm aproximadamente reportado como implante secundario a proceso intracraneal, espectroscopia compatible con proceso neofornativo (**Figuras 2 y 3**).

Al momento se plantea tratamiento con RTE cráneo axial 3600 cGy/20 fracciones con *boost* 1440 cGy /8 fracciones a lesión IV ventrículo y metástasis espinal para llegar a 5040 cGy de dosis acumulada planeado en VMAT con 3 arcos (**Figura 4**).

**DISCUSIÓN**

La proliferación y la cinética de difusión de los ependimomas siguen siendo impredecibles. Anteriormente eventos extremadamente raros reportados, hicieron hincapié en que los ependimomas se deben seguir durante un período a largo plazo.<sup>9,10</sup> Históricamente el patrón de falla mas común en ependimomas tratados con cirugía o radioterapia fue el local. con la mejoría de las técnicas quirúrgicas y altas dosis de irradiación guiadas por imágenes, las fallas se han vuelto de carácter mixto, tanto locales como metastásicas.<sup>24</sup> Sin embargo la frecuencia y la extensión de los estudios radiológicos de seguimiento sigue siendo controversial. Celli et al., reportaron un caso de recurrencia tardía de un ependimoma de filum terminal, a los 42 años después de la remoción total.<sup>9</sup> Nakasu et al., reportaron un caso de ependimoma de IV ventrículo diseminado 13 años

después de la resección sin recurrencia local local.<sup>10</sup> Planes et al, reportaron un caso de diseminación retrógrada intracraneal en un ependimoma mixopapilar del filum terminal tres años después del diagnóstico inicial.<sup>11</sup> Rehman et al., reportaron un caso de ependimoma intracraneal el cual recurrió 10 años después de completar tratamiento con quimioterapia.<sup>12</sup> Ya que los ependimomas se derivan de las células ependimarias y subependimarios que recubren los ventrículos cerebrales y el canal central de la médula espinal, la difusión potencial del ependimoma craneal a través LCR o vías leptomeníngeas debería ser considerado cuidadosamente. La verdadera frecuencia de esta difusión es desconocida. La incidencia de siembras se acepta en un 8,7% para alto grado en comparación con 5% en el caso de bajo grado.<sup>15</sup> Las células tumorales exfoliadas son transportados por el flujo del LCR a otras partes del neuro-eje, especialmente a las cisternas basales y la cauda equina, donde las células tumorales tienden a establecerse como resultado de la gravedad y el flujo lento de LCR. La difusión de células tumorales malignas depende de su replicación y capacidad de adherirse a la matriz de una barrera biológica, tal como la membrana basal, para degradar la matriz, y para migrar a través de esta barrera más permeable. Aunque la mayoría de los casos de difusión se vuelven sintomáticos dentro de los cinco años de forma concomitante con recurrencias



**Figura 4.** Planeamiento del tratamiento con RTE cráneo axial 3600 cGy/20 fracciones con *boost* 1440 cGy /8 fracciones a lesión IV ventrículo y metástasis espinal para llegar a 5040 cGy de dosis acumulada planeado en VMAT con 3 arcos.

locales, unos pocos casos difunden mas tardíamente.<sup>10</sup> Las posibles razones de retraso en la difusión pueden estar relacionados con la dinámica propia del ependimoma o la administración de radioterapia postoperatoria. Los ependimomas todavía mantienen misterio en su comportamiento. En un estudio retrospectivo recientemente publicado de 113 pacientes; 41,2% recayeron. El 61% de las recaídas fue tratada con cirugía y/o quimioterapia mientras que el 38,8% fueron re-irradiados en un curso completo de radioterapia (Focal y/o Craniospinal).<sup>25</sup>

RT se considera como una parte del tratamiento de todo ependimoma.<sup>16</sup> El objetivo de la RT es erradicar las células tumorales clonogénicas dentro del LCR evitando así metástasis subaracnoidea y la posible re-siembra de locus tumoral.<sup>17</sup> Vanuytsel et al. indicó que no hay diferencia estadística en la supervivencia en tumores de bajo grado cuando los pacientes son irradiados en campo de cráneo total o local, con o sin irradiación vertebral, mientras que esto si era importante para los tumores de alto grado.<sup>17</sup> Paulino et al. sugiere un campo local de RT independientemente del grado o ubicación, con la excepción de los pacientes que se presentan con diseminación al neuro-eje en el diagnóstico inicial.<sup>6</sup> Con la evidencia actual las metástasis espinales no son prevenidas con la irradiación medular profiláctica sin importar el sitio o grado tumoral.<sup>18</sup> Kawabata et al. sugirió que la radiación postoperatoria debe centrarse en el control local, especialmente para los ependimomas de grado II en lugar de la radiación médula profiláctica.<sup>19</sup> Los datos agrupados muestran que el uso de la irradiación de la médula no parece mejorar los resultados del tratamiento y eliminar el riesgo de recurrencia.<sup>6,18-21</sup> La sobrevida global a 3 años fue de  $7\% \pm 6\%$  versus  $81\% \pm 12\%$  para los pacientes no irradiados y los re-irradiados respectivamente ( $p < 0,0001$ ). El mismo estudio también reportó que en los ependimomas el tiempo a la segunda progresión después de re-irradiación es mayor que el tiempo a la primera progresión. Esta llamativa observación clínico patológica sugiere un mecanismo de hipersensibilización o una toxicidad acumulativa de las células del ependimoma a las segunda dosis de irradiación. La sobrevida libre de progresión a los 3 años fue  $61\% \pm 15\%$  después de reirradiación versus  $25\% \pm 11\%$  a la primera recaída ( $p=0,03$ ).<sup>25</sup> Esta visto que los pacientes en edad pediátrica con lesiones infratentoriales y mas jóvenes tienen peor pronostico.<sup>26,27</sup> Otro estudio retrospectivo de ependimoma recurrente incluyó 38 pacientes pediátricos con ependimoma inicial localizado, quienes recibieron campos limitados de radioterapia.<sup>24</sup> Todos ellos recibieron un segundo curso de radioterapia ya sea local ( $n=21$ ), metastásico ( $n=13$ ), o combinado ( $n=4$ ) a las fallas. Trece pacientes con fallas locales fueron a radioterapia fraccionada a una media combinada de

111,6 Gy, 3 pacientes progresaron en una media de 6 meses mientras 10 pacientes no presentaron enfermedad (con una media de seguimiento de 30 meses), 19 pacientes recibieron irradiación craneo-espinal, de los cuales 9 pacientes presentaron un intervalo libre de enfermedad de 22 meses y 1 paciente permaneció libre de enfermedad por mas de 20 años, los otros 6 pacientes fueron tratados con radiocirugía con una dosis media de 18 Gy; 4 pacientes presentaron fallas locales o a distancia y muerte, todos estos mostraron evidencia radiológica o patológica de necrosis, 1 paciente murió a los 40 meses y 1 paciente permaneció libre de enfermedad por 10 años.<sup>27</sup>

Las metástasis retardadas o el desarrollo tardío de segundos tumores pueden ser aceptados como una de las principales características de ependimoma si los casos reportados se incrementan. Todavía no hay muchos datos sobre la cinética de ependimoma y los factores que afectan y que desencadenan la difusión aun cuando el control local es logrado. Pero es cierto que la detección temprana de la difusión durante la etapa asintomática puede ser en pro de la supervivencia a largo plazo<sup>22,23</sup> y los pacientes con ependimoma benignos deben ser seguidos más tiempo que aquellos con anaplásicos. También concluimos que el seguimiento a largo plazo (no menos de 10 años) se recomienda, debido a la tendencia de estos tumores a terminar en recurrencias a pesar de eliminación radical y administración postoperatoria RT.

A la luz de la evidencia disponible y datos esperanzadores sobre observación y re-irradiación, nosotros tratamos este paciente con re-irradiación craneo-espinal mas *boost* a las lesiones descritas. El paciente continua en seguimiento con respuesta clínica completa en ambas lesiones sin evidencia de recaída al momento, esto corrobora los datos propuestos por Bouffet et al. y Merchant et al., donde las mas altas respuestas reportadas se dan con re-irradiación. La radioterapia esterotactica fraccionada es bien tolerada y altamente efectiva en el manejo del ependimoma primario, también como en los casos de re-irradiación.<sup>25</sup>

## CONCLUSIONES

Los casos recurrentes de ependimoma deberían ir a resección completa de lesión local y metástasis tanto como sea posible por localización y su extensión. Esto debería ir seguido de radioterapia con intento curativo dependiendo de la tolerancia de los órganos de riesgo. Nosotros exponemos el caso de un paciente al cual se desestimó la cirugía al que se le realizó tratamiento con una técnica que nos permite una distribución de dosis máxima al tumor y mínima a órganos de riesgo. Un mayor seguimiento debe ser realizado para demostrar efectividad y toxicidad a largo plazo de este protocolo de tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Freeman CR, Farmer JP, Taylor RE. Central Nervous system tumors in children. En: Halperin E, Perez C, Brady L, eds. Principles and Practice of Radiation Oncology. 5 ed. Philadelphia: Walter Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 1822-1849.
2. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW, Sobin LH. Histological typing of tumors of the central nervous system: World Health Organization international classification of tumors. Berlin: Springer 1993.
3. Korshunov A, Golanov A, Timirgiz V. Immunohistochemical markers for intracranial ependymoma recurrence. Analysis of 88 cases. J Neurol Sci. 2000; 177: 72-82.
4. Constantini S, Houten J, Miller DC, Freed D, Ozek MM, Rorke LB, et al. Intramedullary spinal cord tumors in children under the age of 3 years. J Neurosurg. 1996; 85:1036-1043.
5. Grabenbauer GG, Barta B, Erhardt J, Buchfelder M, Thierauf P, Beck JD, et al. Prognostische faktoren und ergebnisse nach kombiniert operativer und strahlentherapeutischer behandlung des ependymoms. Strahlenther Onkol. 1992; 168: 679-685.
6. Paulino AC, Wen BC, Buatti JM, Hussey DH, Zhen WK, Mayr NA. Intracranial ependymomas. Am J Clin Oncol. 2002; 25: 117-122.
7. Vanuytsel LJ, Bessell EM, Ashley SE, Bloom HJ, Brada M. Intracranial ependymoma: Long term results of a policy of surgery and radiotherapy. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 1992; 23: 313-319.
8. Salazar OM, Castro-Vita H, VanHoutte P, Rubin P, Aygun C. Improved survival in cases of intracranial ependymoma after radiation therapy. Late report and recommendations. J Neurosurg. 1983; 59: 652-659.
9. Celli P, Cervoni L, Salvati M, Cantore G. Recurrence from filum terminale ependymoma 42 years after total removal and radiotherapy. J Neuro-Oncol 1997; 34: 153-156.
10. Nakasu S, Ohashi M, Suzuki F, Matsuda M. Late dissemination of fourth ventricle ependymoma: a case report. J Neuro-Oncol. 2001; 55: 117-120.
11. Plans G, Brell M, Cabiol J, Villà S, Torres A, Acebes JJ. Intracranial retrograde dissemination in filum terminale myxopapillary ependymomas. Acta Neurochir (Wien) 2006; 148: 343-346.
12. Rehman S, Brock C, Newlands ES. A case report of a recurrent intracranial ependymoma treated with temozolamide in remission 10 years after completing chemotherapy. Am J Clin Oncol. 2006; 29: 106-107.
13. Hoshimaru M, Koyama T, Hashimoto N, Kikushi H. Results of microsurgical treatment for intramedullary spinal cord ependymomas: analysis of 36 cases. Neurosurgery. 1999; 44:264-269.
14. Epstein FJ, Farmer JP, Freed D. Adult intramedullary spinal cord ependymomas: the result of surgery in 38 patients. J Neurosurg. 1993; 79:204-209.
15. Schiffer, D. Neuropathology and imaging: the ways in which glioma spreads and varies in its histological aspects. En: Walker MD, Thomas D. Biology of Brain Tumour. Boston, Martinus Nishoff ;1986: 163-172.
16. Shaw EG, Evans RG, Scheithauer BW, Ilstrup DM, Earle JD. Postoperative radiotherapy of intracranial ependymoma in pediatric and adult patients. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 1987; 13: 1457-1462.
17. Vanuytsel LJ, Bessell EM, Ashley SE, Bloom HJ, Brada M. Intracranial ependymoma: Long term results of a policy of surgery and radiotherapy. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 1991; 23: 313-319.
18. Wallner KE, Wara WM, Sheline GE, Davis RL. Intracranial ependymomas: Results of treatment with partial or whole brain irradiation without spinal irradiation. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 1986; 12: 1937-1941.
19. Kawabata Y, Takahashi JA, Arakawa Y, Hashimoto N. Long-term outcome in patients harboring intracranial ependymoma. J Neurosurg. 2005; 103: 31-37.
20. Oya N, Shibamoto Y, Nagata Y, Negore Y, Hiraoka M. Postoperative radiotherapy for intracranial ependymoma: analysis of prognostic factors and patterns of failure. J Neurooncol. 2002; 56: 87-94.
21. Vanuytsel L, Brada M. The role of prophylactic spinal irradiation in localized intracranial ependymoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991; 21: 825-830.
22. Figarella-Branger D, Civatte M, Bouvier-Labit C, Gouvernet J, Gambarelli D, Gentet JC, et al. Prognostic factors in intracranial ependymomas in children. J Neurosurg. 2000; 93: 605-613.
23. Good CD, Wade AM, Hayward RD, Phipps KP, Michalski AJ, Harkness WF, et al. Surveillance neuroimaging in childhood intracranial ependymoma: how effective, how often, and for how long?. J Neurosurg. 2001; 94:27-32.
24. Merchant TE, Mulhern RK, Krasin MJ, Kun LE, Williams T, Li C, et al. Preliminary results from a phase II trial of conformal radiation therapy and evaluation of radiation-related CNS effects for paediatric patients with localized ependymoma. J Clin Oncol. 2004; 22:3156-3162.
25. Bouffet E, Hawkins CE, Ballourah W, Taylor MD, Bartels UK, Schoenhoff N, et al. Survival benefit for paediatric patients with recurrent ependymoma treated with reirradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 83: 1541-1548.
26. Combs SE, Thilmann C, Debus J, Schulz-Ertner D. Local radiotherapeutic management of ependymomas with fractionated stereotactic radiotherapy. BMC Cancer. 2006; 6: 222.
27. Anand AK, Garg C, Kumar G, Bansal AK. Complete Response with Re Irradiation in Recurrent Pediatric Ependymoma – A Case Report. J Nucl Med Radiat Ther. 2015; 6: 208.

**Declaración de conflictos de intereses:** GS y LP son editores de Carcinomas. Los demás autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta investigación.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

# Angiogénesis: Desde la biología hasta la terapia blanco dirigida

Angiogenesis: From biology to targeted therapy

Joseph Pinto<sup>1</sup>, Mayer Zaharia<sup>2</sup>, Henry Gómez<sup>3</sup>

## RESUMEN

La angiogénesis es la formación de vasos sanguíneos a partir de vasos pre existentes. Este proceso que permite desde la simple reparación de tejidos dañados hasta el desarrollo y organogénesis de un feto, es usado por las células tumorales para poder suplir sus necesidades de oxígeno y además invadir otros órganos. La angiogénesis no participa en las fases iniciales de la tumorigénesis pero participa en la progresión y metástasis del tumor. Durante las últimas décadas han existido grandes avances para comprender este fenómeno hasta el punto que actualmente es un blanco de la terapia contra el cáncer y otras patologías.

**Palabras clave:** *Angiogénesis, Biología, Terapia blanco dirigida, Cáncer.*

## ABSTRACT

Angiogenesis is the formation of new blood vessels from pre-existing vessels. This process allows from repair damaged tissues to the development and organogenesis of the fetus, it is used by the tumor in order to meet their needs oxygen and also invade other organs. Angiogenesis does not participate in the early stages of tumorigenesis but it is involved in tumor progression and metastasis. There have been advances in understanding this phenomenon to the extent that is currently a target of cancer therapy and other diseases in recent decades.

**Keywords:** *Angiogenesis, Biology, Targeted therapy, Cancer.*

### Afiliaciones:

- 1, Unidad de Investigación Básica y Traslacional, Oncosalud-AUNA. Lima, Perú.
- 2, Radioncología-AUNA. Lima, Perú.
- 3, Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

### Autor para correspondencia:

Henry L. Gómez Moreno  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas  
Dirección: Angamos Este 2520, Surquillo, Lima 34, Perú.  
Teléfono: (511) 2016500  
Email: hgomezmoreno@gmail.com

Recibido el 12 de Agosto de 2015  
Aceptado para publicación el 25 de Setiembre de 2015

## INTRODUCCIÓN

La angiogénesis está definida como la formación de vasos sanguíneos a partir de vasos pre existentes. A pesar de la simplicidad que encierra esta definición, la angiogénesis es un proceso biológico en el que participan protagonistas de distinta naturaleza, desde células especializadas hasta moléculas reguladoras. Este proceso, que en circunstancias normales, permite desde la simple reparación de tejidos dañados hasta el desarrollo y organogénesis de un feto, es usado por las células tumorales para poder suplir sus necesidades de oxígeno y además invadir otros órganos.

Existen animales primitivos de cuerpos reducidos donde el proceso de difusión basta para distribuir los nutrientes y el oxígeno en los tejidos, no obstante conforme al tamaño y a la complejidad del organismo, se requieren estructuras vasculares especializadas. Los vasos sanguíneos de los vertebrados difieren de los invertebrados por la presencia de las células endoteliales, en los últimos los vasos consisten en una red de espacios limitados por las membranas basales del epitelio o

células mioepiteliales.<sup>1</sup>

Los vasos sanguíneos surgieron durante la evolución con la finalidad de distribuir sangre y nutrientes, mientras que con la especiación adquirieron funciones más importantes que sólo la de transportar oxígeno y nutrientes a los tejidos. Un claro ejemplo de ello es el rol que cumplen los lechos capilares en los riñones o la compleja arquitectura y función de la barrera hematoencefálica.<sup>2</sup>

En 1908 Goldman describe por primera vez la vascularización del tumor en muestras humanas y de otros animales indicando su importancia en la diseminación del tumor.<sup>3</sup> En 1971, Judah Folkman, considerado el "padre de la angiogénesis", propuso la hipótesis de que el crecimiento del tumor es dependiente de la angiogénesis, que este no podía alcanzar un tamaño microscópico de más de 1 ó 2 mm sin la formación de nuevos vasos sanguíneos.<sup>4</sup> Luego de haber transcurrido más de 40 años desde la hipótesis inicial de Folkman, existe en el repertorio de drogas oncológicas, moléculas de distinta naturaleza cuyo blanco es la angiogénesis.

## BIOLOGÍA DE LA ANGIOGÉNESIS

La angiogénesis ocurre gracias a la participación de un grupo células y componentes histológicos que incluyen: a) células endoteliales, b) pericitos, c) fibroblastos y d) factores de crecimiento.

### a.- Células endoteliales

Las células endoteliales son el tipo celular primario involucrado en la angiogénesis, están presentes en los vertebrados y ausentes en los vasos de los invertebrados. Las células endoteliales forman el lumen de los vasos sanguíneos. La función de estas células no sólo es constituir físicamente los vasos sanguíneos sino que tienen varias funciones a nivel local que incluye participación en la respuesta inmune, mantenimiento de una superficie no trombogénica y participación en el intercambio gaseoso y de nutrientes. Cuando las células endoteliales son estimuladas mediante la estimulación de sus receptores de factores de crecimiento (mediante la vía del VEGF, Notch u otros), estas comienzan a proliferar originando un "brote" en el vaso sanguíneo.<sup>5,6</sup>

### b.- Pericitos

Los pericitos son otro componente importante de la angiogénesis. Aunque la naturaleza de estas células es controversial, diversos estudios han sugerido que son una variante fenotípica del músculo liso vascular. Los pericitos tienen distintas características en diferentes órganos y esto podría reflejarse en su ontogenia, morfología, expresión de marcadores o función. Se ha propuesto que la función de los pericitos incluye ser sensores de las fuerzas hemodinámicas y a través de su contracción, de la regulación del flujo capilar sanguíneo. Adicionalmente se ha propuesto que los pericitos tienen un rol fundamental en la morfogénesis de los vasos sanguíneos participando en la señalización de las células endoteliales regulando de este modo su proliferación y diferenciación, también participan mediante el depósito de la matriz extracelular y en la supervivencia de las células endoteliales mediante la inducción autocrina de VEGF-A y Bcl-w.<sup>7,8</sup>

### c.- Fibroblastos

Los fibroblastos constituyen otro componente importante para la angiogénesis. En condiciones no tumorales, los fibroblastos pueden ser activados por los factores de crecimiento liberados por las células epiteliales dañadas tal como el TGF- $\beta$  y el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF). Aunque la función principal de los fibroblastos es la síntesis y mantenimiento de la matriz extracelular, los fibroblastos participan en la angiogénesis mediante la remodelación de la matriz extracelular perivascular. Adicionalmente, durante el proceso de remodelación se liberan de factores de crecimiento,

como el VEGF, que previamente fueron sintetizados por los fibroblastos y que fueron depositados en la matriz extracelular.<sup>9,10</sup>

### d) Factores de crecimiento y señalización

Los factores de crecimiento activan la señalización celular que posteriormente conlleva a la proliferación de las células endoteliales. Entre los responsables de desencadenar la angiogénesis se encuentran:

#### - El VEGF y la familia de Receptores del VEGF (VEGFR)

El VEGF, identificado por primera vez por Senger et al. (1983), es el componente más importante de la angiogénesis.<sup>11</sup> Conocido también como VEGF-A, pertenece a una familia de polipéptidos homodiméricos que se comportan como receptores de membrana estructuralmente relacionados y que además incluye al VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, y el factor de crecimiento placentario (PlGF). El VEGF-A estimula la angiogénesis en estados normales y patológicos través de su interacción con el VEGFR-2 (Receptor del VEGF-2, también conocido como FLK1). La expresión de diversos ligandos de la familia VEGF y VEGFR son promovidos por el Factor Inducido por la Hipoxia-1 (HIF-1), llevando a altas expresiones en respuesta a la hipoxia, tanto en tejidos sanos como en tumorales. La unión del VEGF a su receptor induce su homodimerización o heterodimerización conllevando a la fosforilación de su dominio intracelular y desencadenando de ese modo una cascada de señalización que conduce a la expresión de genes mitogénicos y por consecuencia en la proliferación de las células endoteliales.<sup>12</sup>

#### - Receptor Notch - Ligando Delta like 4

En las células de los mamíferos, los ligandos delta-like (Dll), uno de los cuales es Dll4, son altamente expresados por las células endoteliales de la vasculatura involucrada en la angiogénesis y esta expresión tiende a ser más elevada en las células de las yemas de los vasos en germinación. La expresión y señalización de Notch se inicia con el contacto entre el receptor Notch sobre una célula y el ligando Delta en una célula contigua. Esta interacción inicia una serie de cortes proteolíticos en el receptor Notch que conduce a la liberación del Dominio Intracelular Notch de la membrana, el cual se transloca al núcleo. Notch juega un rol importante en la morfogénesis del vaso sanguíneo naciente, regulando la disposición de las células endoteliales y seleccionando que células conformaran la punta o el tallo del vaso de acuerdo a la intensidad de la señalización en la célula endotelial.<sup>13</sup>

#### - $\alpha$ V Integrinas

Las integrinas son receptores transmembrana que se unen a proteínas de la matriz extracelular u otras

moléculas de adhesión dispuestas sobre células vecinas. La subfamilia de  $\alpha V$  integrinas están compuestas por 5 miembros avh1, avh3, avh5, avh6, and avh8 que reconocen las secuencias peptídicas arginina-lisina-ácido aspártico (RGD) que se encuentra en muchas proteínas de la matriz extracelular. Las  $\alpha V$  integrinas tienen roles importantes en la organogénesis y tumorogénesis.<sup>14</sup> La integrina  $\alpha v\beta 3$  es abundantemente expresada en las células endoteliales angiogénicas. La señalización por integrinas promueve muchas funciones celulares requeridas para el crecimiento del tumor y la metástasis.<sup>15</sup> Diversos estudios han mostrado que dos vías de señalización dependientes de citocinas, requieren de la participación de integrinas. La angiogénesis inducida por bFGF o por el Factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) requieren de la participación de la  $\alpha v\beta 3$ , mientras que la angiogénesis inducida por VEGF o del factor de crecimiento transformante (TGF) requiere de la participación de  $\alpha v\beta 5$ .<sup>16</sup>

#### Otras vías involucradas

El estudio de la angiogénesis en condiciones patológicas ha llevado al descubrimiento de otras moléculas que también regulan la angiogénesis. Una de estas es la enzima ciclooxigenasa-1 (COX2), responsable de convertir el ácido araquidónico a prostanoïdes. Se ha mostrado que la prostaglandina E2 (PGE2) incrementa la expresión de VEGF, así mismo, se ha relacionado la sobre expresión de COX-2 como un mecanismo de progresión del cáncer mediante la angiogénesis.<sup>17</sup>

#### MECANISMOS TUMORALES DE LA ANGIOGÉNESIS

La angiogénesis no participa en las fases iniciales de la tumorogénesis pero participa en la progresión y metástasis del tumor. Durante el estadio inicial del cáncer, éste está confinado en la región del tejido de donde se origina, limitado por la membrana basal. Una vez que el tumor ha invadido el tejido parenquimal, debe tener la capacidad de transmitir señales paracrinas a las células estromales para inducir un ambiente favorable para el desarrollo de la angiogénesis. Cuando el carcinoma adquiere potencial invasor la membrana basal se degrada y las células estromales, incluyendo a los fibroblastos asociados al carcinoma, células de respuesta inflamatoria e inmune, y los capilares recién formados entran en contacto con el tumor. Los fibroblastos asociados al tumor depositan grandes cantidades de matriz extracelular destacándose un componente, la Tenacina-C, la cual se ha reportado que está asociada a tasas de proliferación elevada en carcinomas de mama y de riñón. La acumulación de matriz extracelular incrementa la presión del fluido intersticial dificultando la difusión del oxígeno y nutrientes, produciendo un estado favorable para la expresión de factores angiogénicos.

La angiogénesis juega un rol esencial en el cáncer de mama. La hipoxia es la señal clave para la inducción de la angiogénesis. Múltiples factores angiogénicos son comúnmente expresados por los cánceres de mama invasores, donde el VEGF es el más abundante.<sup>18</sup> La microvasculatura es más prominente cuando está en asociación con el carcinoma ductal in situ que con el tejido mamario benigno.<sup>19</sup>

Las células endoteliales de tumor se diferencian de las células endoteliales de la vasculatura normal por presentar una alta tasa de proliferación y recambio, mientras que en otras áreas del tumor pueden observarse altas tasas de apoptosis que acompañan la necrosis tumoral. Otra diferencia que puede observarse es la interacción de las células endoteliales con la matriz extracelular, presentan otro perfil de moléculas de adhesión. Las células endoteliales de los tumores muestran una marcada dependencia de los factores de crecimiento.

Se ha observado que la sobre expresión de VEGF está asociada a la expresión de HER2 y que la sobre expresión de ambos marcadores puede empeorar el pronóstico en los tumores HER2+ comparados a aquellos casos HER2+ con baja expresión de VEGF.<sup>20</sup>

#### MODIFICACIÓN DE LA ANGIOGÉNESIS COMO ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN ONCOLOGÍA

El tratamiento antiangiogénico involucra una estrategia terapéutica completamente diferente a las usadas comúnmente en el tratamiento del cáncer. A diferencia de los tratamientos convencionales como la quimioterapia, la radioterapia, inmunoterapia y otros, donde el blanco es la célula tumoral, en la terapia antiangiogénica, el objetivo es la vasculatura tumoral y en este sentido se debe convertir en blanco a las células endoteliales, a las no endoteliales y a las moléculas de señalización participantes en la angiogénesis. A pesar de que al inicio se creía que a diferencia de las células tumorales, las células endoteliales son genómicamente estables por lo que no desarrollarían resistencia a la terapia blanco-dirigida,<sup>21</sup> evidencia reciente indica que las células endoteliales asociadas al tumor son diferentes a las células endoteliales normales.<sup>22,23</sup>

Fue Folkman quien introdujo el concepto que los tumores secretan moléculas que inducen la angiogénesis y que este proceso podría ser prevenido o interrumpido por drogas que él llamó inhibidores de angiogénesis.<sup>4</sup>

A partir de 1980 se publicaron los primeros trabajos con interferones y que mostraron actividad antiproliferativa y antiangiogénica. Desde 1988 el interferón alfa ha sido usado para tratar hemangiomas.<sup>24</sup>

Una molécula que tiene propiedades antiangiogénicas, es producida paradójicamente por el propio tumor. O'reilly, propuso la hipótesis de que el propio tumor (tumor primario) podría inhibir el crecimiento de las metástasis distantes mediante la liberación de factores antiangiogénicos. Se observó, en un modelo murino, que las metástasis permanecían en un estado de dormancia de un tamaño de 200  $\mu\text{m}$  y sin observarse nuevos vasos sanguíneos y que a los 5 días de retirado quirúrgicamente el tumor primario, las metástasis se tornaron altamente angiogénicas y con crecimiento rápido, matando al hospedero en 15 días.<sup>25</sup>

En el laboratorio de Folkman se realizaron otros importantes aportes a la terapia antiangiogénica. Browder et al. desarrollaron una nueva estrategia de tratamiento que más tarde sería conocida como Esquema Metronómico. Se describió que la optimización de la quimioterapia convencional como la ciclofosfamida puede lograr un mejor control del tumor.<sup>26</sup> Mientras que los esquemas de quimioterapia convencionales incluyen periodos de tratamiento activos con la máxima dosis tolerada seguida de periodos de descanso de 2 a 3 semanas para permitir la recuperación de la médula ósea y del tracto gastrointestinal. La nueva propuesta consistía en administrar la terapia antiangiogénica con mayor frecuencia y a dosis más bajas sin largos periodos de interrupción de la terapia, produciendo poca o ninguna toxicidad.<sup>27</sup> Los estudios pre clínicos mostraron el efecto antiangiogénico en la elevación de niveles plasmáticos de trombospondina-1.<sup>28</sup> Así en ensayos clínicos se mostró una reducción en los niveles de VEGF sérico.<sup>29</sup> Adicionalmente a la ciclofosfamida o metrotexate, se ha mostrado que los taxanos, a través de un mecanismo aún desconocido, disminuyen las concentraciones de VEGF y tiene actividad antiangiogénica.

El tamoxifeno también ha mostrado efectos antiangiogénicos. Estudios in vivo han mostrado que esta droga inhibe la proliferación de las células endoteliales y atenúa la angiogénesis mediada por VEGF, inclusive en modelos de tumores negativos para el receptor de estrógenos.<sup>30,31</sup>

Otra estrategia usada contra la angiogénesis surgió de las observaciones de defectos en las extremidades de los hijos de las madres tratadas con talidomida, sugiriéndose posteriormente que el mecanismo de teratogenicidad estuvo relacionado con la inhibición de la angiogénesis en el desarrollo del brote de las extremidades del feto. La talidomida ha mostrado tener efectos pleiotrópicos, incluyendo efectos antiangiogénicos (regulación negativa de VEGF, TNF- $\alpha$ , FGF-2), efectos inmunomoduladores, neurológicos y antiinflamatorios.

La moderna terapia blanco dirigida tiene como objetivo al ligando VEGF, el receptor del VEGF (VEGFR), señalización del VEGFR, e inhibidores de metaloproteínasa de matriz.

#### i) Ligando VEGF

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-VEGF que está aprobado por la FDA para varias patologías, incluyendo como tratamiento de primera línea para cáncer colorrectal. Este anticuerpo se une al VEGF ligando e impide que este se una al receptor y de este modo se impide la angiogénesis.

#### ii) Receptor del VEGF (VEGFR)

El conocimiento de las vías de señalización activada por el VEGFR conllevó a conocer su importancia en el fenómeno de la angiogénesis y convirtió al VEGFR en un blanco para el desarrollo de moléculas inhibitoras. Aunque han sido más investigadas las moléculas inhibitoras tirosina kinasa, se han diseñado anticuerpos monoclonales humanizados con la finalidad de bloquear la porción extra celular del receptor del VEGF. El anticuerpo aflibercept (en combinación con 5-FU) ha mostrado eficacia para tratar el cáncer colorectal metastásico y actualmente está aprobado por la FDA.

#### iii) Vía de Señalización del receptor del VEGF (VEGFR)

Con respecto a moléculas inhibitoras de la actividad tirosina kinasa, existe un amplio repertorio de drogas disponibles y en desarrollo que bloquean el receptor del VEGF, siendo muchas de estas drogas multi-blanco, es decir, también tienen actividad en otras proteínas, tal es el caso del sunitinib que bloquea al VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR, c-Kit y Flt-3. Otra droga inhibidora multikinasa es el sorafenib, el primer inhibidor multikinasa dirigido contra Raf, una serina/treonina kinasa participante de la cascada de señalización de MAPK y que afecta no solo el crecimiento de la vasculatura, sino además, la proliferación celular. Otros blancos de sorafenib incluyen VEGFR, PDGFR, c-Kit and RET.<sup>32</sup>

#### iv) Otras estrategias

Existen otras estrategias dirigidas contra la angiogénesis, tales como el uso de inhibidores de metaloproteinasas de matriz, como marimastat, y drogas antisentido que buscan impedir la síntesis del VEGFR.

### LA INHIBICIÓN DE LA ANGIOGÉNESIS COMO TERAPIA EN EL CÁNCER DE MAMA

En el cáncer de mama se han estudiado numerosos agentes que previamente habían sido aprobados en el tratamiento de otras neoplasias tal como cáncer de riñón, colorrectal y otros. Entre el repertorio de drogas que se han evaluado se encuentran anticuerpos monoclonales e inhibidores tirosina kinasa. El uso de la terapia blanco contra la angiogénesis encierra esfuerzos, muchas veces frustrantes en el intento de mejorar el pronóstico de

las pacientes con cáncer de mama.

### Esquema Metronómico

Aunque hay pocos estudios clínicos que muestran la efectividad de los esquemas metronómicos, los resultados de los estudios realizados son alentadores. Un estudio de fase 2 de bajas dosis de metotrexato (2,5mg BID días 1 y 2 de cada semana) y ciclofosfamida (50 mg/día administrado continuamente) realizado en 63 pacientes evaluables, mostró una tasa de respuesta global del 19% y una tasa de beneficio clínico total de 32,7%, sin encontrarse diferencias en el nivel de VEGF sérico en pacientes que respondieron o no. Adicionalmente, se encontró que luego de los 6 meses de tratamiento, se presentaron niveles de VEGF sérico significativamente más bajos que el basal.<sup>29</sup> Masci et al. (2012) reportaron el caso de una mujer de 34 años con cáncer de mama con metástasis ósea que presentó 3,5 años de remisión clínica con tratamiento continuo con bajas dosis de metotrexato y ciclofosfamida.<sup>30</sup> Paclitaxel es otra droga, que como consecuencia de su actividad farmacológica produce reducción en los niveles de VEGF y se ha propuesto que la reducción en los niveles de este marcador puede estar relacionado con la respuesta.<sup>34</sup>

En la mayoría de estudios clínicos no se han encontrado efectos tóxicos de alto grado, han sido eventos raros. Los efectos tóxicos más comunes han sido náuseas y vómitos de grado 1, anemias de grado 1 y 2 así como neutropenia, leucopenia y linfopenia en grados bajos, mientras que las combinaciones con quimioterapia y bevacizumab, mostraron eventos adversos propios de cada uno de los componentes del tratamiento.<sup>35</sup>

### Bevacizumab

Los primeros estudios de fase I mostraron que bevacizumab era de administración segura y que su combinación con la quimioterapia no exacerbaba los efectos adversos de esta, luego en distintos estudios de fase 2 realizados en distintos tipos de tumores, bevacizumab mostró indicios de eficacia alentadores.<sup>36</sup>

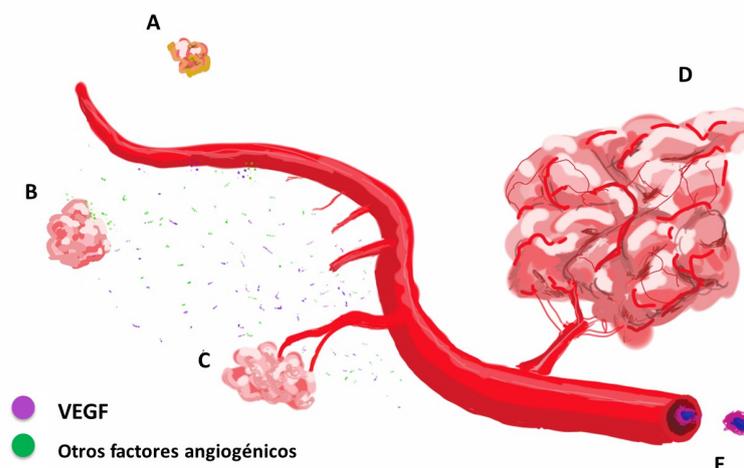
En el tratamiento del cáncer de mama, bevacizumab en combinación con capecitabina fue comparado con capecitabina como monoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico resistentes a antraciclinas y taxanos (y resistentes en pacientes HER2+, resistentes a Trastuzumab), sin obtenerse mayores beneficios en la sobrevida libre de progresión (4,86 meses para combinación y 4,17 meses para monoterapia; HR= 0,98) o en la sobrevida global (15,1 versus 14,5 meses).<sup>37</sup> El estudio E2100 comparó la combinación de paclitaxel más bevacizumab contra paclitaxel como monoterapia en cáncer de mama metastásico, observándose que la adición de Bevacizumab

duplicó el tiempo de sobrevida libre de progresión (11,8 vs. 5,9 meses;  $p=0,001$ ), aunque sin observarse beneficios adicionales en la sobrevida global (26,7 vs. 25,2 meses;  $P=0,1$ ). Adicionalmente, se pudo observar que el estado de los receptores hormonales influía significativamente en la sobrevida libre de progresión, obteniéndose mayores beneficios en los grupos ER-/PR-, ER+/PR+ que en el grupo ER+/PR-.<sup>38</sup> Otro estudio, el AVADO (Avastin y Docetaxel), que comparó docetaxel más placebo versus docetaxel más dos dosis de bevacizumab, mostró un incremento en la mediana del periodo libre de progresión en el brazo de bevacizumab con dosis de 15 mg/Kg (placebo, 8,1 meses; bevacizumab 7,5 mg/kg, 9,0 meses, HR=0,80,  $P = 0,045$ ; bevacizumab 15 mg/kg, 10,0 meses, HR=0,67,  $P < 0,001$ ) pero no en la sobrevida global.<sup>39</sup> El estudio de fase III, randomizado y placebo controlado, RIBBON-1, evaluó en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo, quimioterapia más placebo vs quimioterapia más bevacizumab como primera línea de tratamiento, reportando un periodo de sobrevida libre de enfermedad más largo en el brazo de las combinaciones con bevacizumab (HR=0,69 para capecitabina más bevacizumab y un HR=0,64 para antraciclinas/taxanos más bevacizumab), sin llegarse a observar beneficios en la sobrevida global.<sup>40</sup> Un estudio similar, RIBBON-2, que evaluó quimioterapia más bevacizumab como segunda línea, encontró un incremento en la sobrevida libre de progresión de 5,1 meses para quimioterapia versus 7,2 meses para la combinación ( $P=0,0072$ ), sin observarse beneficios en la sobrevida global.<sup>41</sup> Este estudio conllevó a la discusión sobre si solo la combinación de bevacizumab paclitaxel era la más efectiva.<sup>42</sup>

Con los resultados del estudio E2100, la FDA aprobó provisionalmente el uso de bevacizumab en el cáncer de mama metastásico; sin embargo, en el año 2011, debido a la alta frecuencia de eventos adversos serios, ausencia de beneficio en términos de sobrevida global e inconsistencia en los resultados del periodo libre de progresión (la principal variable evaluada en los ensayos clínicos con bevacizumab), conllevó a que la FDA le retire la aprobación.

Adicionalmente, los primeros resultados del estudio randomizado de fase III, AVEREL, que evalúa la adición de bevacizumab al tratamiento en primera línea con trastuzumab más docetaxel en pacientes con cáncer de mama localmente recurrente/localmente avanzado HER2+, muestran una mejora, aunque no significativa en el periodo libre de progresión (13,7 meses para trastuzumab más docetaxel vs 16,5 meses para la combinación con bevacizumab,  $P=0,0775$ ).<sup>43</sup>

Bevacizumab ha mostrado eficacia como primera línea en pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente recurrente/metastásico. En un estudio neoadyuvante de fase II de bevacizumab



**Figura 1.** Mientras que el tumor es pequeño (<math><0.5\text{mm}</math>) el tumor puede obtener oxígeno y nutrientes por difusión (A). Conforme el tumor crece sus necesidades de oxígeno y nutrientes se incrementan, llegando a sufrir estrés y produciendo factores angiogénicos como el VEGF (B). Los nuevos vasos sanguíneos (C) suministran al tumor todo el oxígeno y nutrientes que necesita (D), brindando además una ruta de escape (E).

más docetaxel y carboplatino y cuya principal variable evaluada fue la respuesta patológica, encontró tasas de respuesta patológica en el 42% de las pacientes y donde sólo uno de los 45 pacientes experimentó problemas en el sanado luego de la cirugía.<sup>44</sup> A pesar del retiro de la aprobación del bevacizumab por parte de la FDA, esta droga es recomendada por las guías de la NCCN para su uso en cáncer de mama metastásico en combinación con paclitaxel.<sup>45</sup>

Entre las toxicidades más comunes están la hipertensión G1-G4, eventos tromboemólicicos, proteinuria, perforación gastrointestinal, problemas de curación de las heridas.<sup>46</sup>

La eficacia de bevacizumab ha sido destacada en algunos fenotipos del cáncer de mama. El análisis de los subgrupos de pacientes triple negativo, mostró que bevacizumab incrementaba la SLP de 4,7 a 10,2 meses (HR=0,45) en el estudio E2100, mientras que mostró un incremento de 6,0 a 8,1 meses en el estudio AVADO (HR=0.60), de 4,2 a 6,1 (HR=0,72) y de 8,2 a 14,5 (HR=0,78) en combinación con capecitabina o taxanos y antracilinas, respectivamente en el estudio RIBBON-1.<sup>47</sup>

### Sunitinib

Los primeros estudios clínicos mostraron indicios de actividad clínica de sunitinib en pacientes con cáncer de mama metastásico previamente tratado. En un estudio de fase 2 que incluyó 64 pacientes, se observó que 7 lograron respuesta parcial (con una mediana de duración de 19 semanas) con una tasa de respuesta global del 11%, mientras que 3

pacientes presentaron enfermedad estable  $\geq 6$  meses. El perfil de toxicidad observado fue de medio a moderado, donde 33 pacientes (52%) requirieron interrupción de dosis  $\geq 1$  ciclo y 25 pacientes (39%), reducción de dosis.<sup>48</sup> Otros estudios mostraron que era posible combinar sunitinib con taxanos (alcanzando un 38% de respuesta objetiva) con un moderado perfil de toxicidad,<sup>49</sup> asimismo, se mostró que era seguro combinar sunitinib con capecitabina;<sup>50</sup> sin embargo, la adición de sunitinib a la combinación de paclitaxel y bevacizumab ha mostrado no ser segura.<sup>51</sup>

Desafortunadamente, los estudios de fase III, no mostraron que sunitinib agregara beneficios adicionales en términos de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad. El estudio de fase 3 randomizado de sunitinib versus capecitabina en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 negativo y previamente tratado, tuvo que ser detenido debido a la falta de evidencia estadística que sugiera que sunitinib mejora el periodo libre de progresión.<sup>52</sup> Otro estudio randomizado de fase III que comparó en primera línea a sunitinib en combinación con docetaxel versus docetaxel como monoterapia en cáncer de mama avanzado y que incluyó a 296 pacientes en el brazo de combinación y 297 a monoterapia, no fue capaz de demostrar que la adición de sunitinib brindaba beneficios en términos de sobrevida libre de progresión (8,6 vs 8,3 meses para la combinación y solo docetaxel, respectivamente;  $P=0,265$ ) o sobrevida global (24,8 meses con la combinación, vs 25,5 meses con la monoterapia,  $P=0,904$ ), aunque se describieron mayores tasas de respuesta objetiva en el brazo de combinación (55% para la combinación vs 42% para la monoterapia).<sup>53</sup> Los eventos tóxicos más

frecuentes son eventos tromboembólicos, hipertensión, disfunción renal, sangrado, síndrome mano-pie, leucopenia/neutropenia y trombocitopenia de grado 4.<sup>54-57</sup>

### Sorafenib

Los estudios iniciales de sorafenib se realizaron en evaluaciones como monoterapia con malos resultados. En un estudio clínico de fase 2 en pacientes con cáncer de mama metastásico, observándose una sola respuesta parcial (de 54 pacientes que recibieron al menos una dosis) y enfermedad estable en 20 pacientes (37%).<sup>58</sup> En otro estudio fase 2 realizado en cáncer de mama metastásico previamente expuesto a antraciclinas y taxanos, se observó que ningún paciente de los 20 evaluables, presentó respuesta completa o parcial.<sup>59</sup>

Se observaron mejores resultados cuando se combinó a sorafenib con otras drogas. El ensayo clínico de fase IIB del Grupo Español de Estudio, Tratamiento y Otras Estrategias Experimentales en Tumores Sólidos, mostró que la combinación de sorafenib con capecitabina logra un periodo libre de progresión más largo comparado a la monoterapia con capecitabina en pacientes con cáncer avanzado HER2 negativo (mediana de 6,4 meses para la combinación y de 4,1 meses para la monoterapia; HR=0,58; P = 0,001).<sup>60</sup> Actualmente sorafenib en combinación con capecitabina está siendo evaluado en el estudio clínico de fase 3 RESILIENCE (NCT01234337), realizado igualmente en pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica. Adicionalmente, sorafenib en combinación con quimioterapia neoadyuvante mostró ser superior a la quimioterapia sola en pacientes con cáncer de mama con tumores T1c-T3 y N0-N2, previamente tratados con bevacizumab (3,4 meses vs 2,7 meses; HR=0,65; P=0,01).<sup>61</sup>

Entre las toxicidades más frecuentes de sorafenib se encuentran los eventos tromboembólicos, hipertensión, sangrado, síndrome de mano pie.<sup>54,57</sup>

## RESISTENCIA A LOS TRATAMIENTOS ANTIANGIÓGENICOS

La angiogénesis, desde su implicancia en la progresión del tumor, siempre ha sido considerada un blanco para las terapias contra el cáncer.

Hay factores que median la resistencia en la terapia antiangiogénica a diferentes niveles.

### a.- Resistencia mediada por las células endoteliales

A pesar de la creencia inicial de que las células endoteliales son genómicamente estables, hay indicios de que la biología de las células endoteliales asociadas al tumor son diferentes, incluyendo la

presencia de una incrementada resistencia a la quimioterapia y terapia blanco dirigida. En un estudio realizado en un modelo de hepatocarcinoma celular, Xiong et al. (2009), mostró que las células tumorales derivadas del tumor poseen una mejorada actividad angiogénica, resistencia a drogas citotóxicas como 5-FU y adriamicina, así como al inhibidor antiangiogénico sorafenib. Estos resultados sugieren que los estudios que exploren terapias antiangiogénicas, deberían ser realizados en células endoteliales derivadas del tumor.<sup>23</sup> Otro hecho muy interesante, ha surgido del estudio de vasos sanguíneos relacionados con linfomas no Hodgkin, observándose que las células endoteliales asociadas al tumor, presentaban translocaciones específicas observadas en el linfoma, así como alteraciones numéricas similares.<sup>22</sup>

### b.- Resistencia mediada por las células tumorales

Este tipo de resistencia puede ser intrínseca y extrínseca. En el primer caso, la resistencia podría deberse a que las células tumorales simplemente se han alojado en tejidos vascularmente ricos, como en el cerebro, no siendo necesaria la producción de factores angiogénicos y obviamente, el suministro de sangre no se verá afectada por la terapia anti angiogénica.<sup>62</sup> El uso de vasos pre existentes se denomina cooptación y fue descrito por primera vez por Holash et al. en 1999.<sup>63</sup> Otro mecanismo de resistencia intrínseca ha sido relacionado con la acumulación de células mieloides CD11b+Gr1+, las cuales son reclutadas por el tumor.<sup>64</sup> Las células mieloides CD11b+Gr1+ expresan la proteína Bv8, la que desencadena la angiogénesis por una vía alternativa al VEGF.<sup>65</sup> Mutaciones genéticas en el tumor del gen TP53, pueden disminuir la dependencia vascular de las células tumorales y volverlo resistente a la terapia antiangiogénica.<sup>66</sup>

### c.- Impacto del microambiente tumoral

El microambiente tumoral puede inhibir la apoptosis de las células endoteliales pues en muchos casos puede influir en la difusión de las drogas antiangiogénicas. Adicionalmente el microambiente tumoral puede contener moléculas proangiogénicas que pueden ser liberadas.

### d.- Respuestas compensatorias al tratamiento

Como efecto del tratamiento antiangiogénico comienzan a producirse niveles elevados de VEGF. En un estudio de fase I de antraciclinas más el inhibidor semaxanib en cáncer de mama inflamatorio, se observó un incremento de más el doble de concentración de VEGF,<sup>67</sup> mientras que en estudios de sunitinib, se describieron niveles elevados de PIGF y VEGF durante al tratamiento y que luego retornan a niveles basales durante los periodos libres de tratamiento.<sup>68</sup> En otro mecanismo de resistencia cuando se usan anticuerpos

anti-VEGF, las células tumorales comienzan a producir otros factores antiangiogénicos, como por ejemplo, el Factor de Crecimiento Básico de Fibroblastos (bFGF).<sup>69</sup> Se ha observado también que el tratamiento con bevacizumab incrementa los niveles del Factor de Crecimiento Placentario (PIGF).<sup>70</sup>

#### e.- Polimorfismos en los blancos terapéuticos

Los polimorfismos del blanco molecular de las drogas anti angiogénicas pueden influir en la respuesta a estas drogas. Un estudio genético realizado en el contexto del estudio E2100, se describieron los polimorfismos VEGF-2578 AA y el VEGF-1154 AA estuvieron relacionados con mejores tasas de supervivencia global, mientras que en el resto de genotipos, la supervivencia global fue significativamente más corta.<sup>71</sup>

### CONCLUSIONES

La angiogénesis es un proceso que surgió para suplir las necesidades de oxígeno y nutrientes y cuyo proceso es manipulado por las células tumorales siendo mecanismo necesario para la progresión del tumor. Durante las últimas décadas han existido grandes avances para comprender este fenómeno hasta el punto que actualmente es un blanco de la terapia contra el cáncer y otras patologías.

### BIBLIOGRAFÍA

- Muñoz-Chápuli R. Evolution of angiogenesis. *Int J Dev Biol.* 2011; 55:345-51.
- Fidler IJ, Yano S, Zhang RD, Fujimaki T, Bucana CD. The seed and soil hypothesis: vascularisation and brain metastases. *Lancet Oncol* 2002; 3:53-7.
- Goldman E. The growth of malignant disease in man and the lower animals with special reference to the vascular system. *Proc R Soc Med.* 1908;1:1-13.
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285:1182-6.
- Hellstrom M, Phng L-K, Hofmann JJ, Wallgard E, Coultas L, Lindblom P, et al. Dll4 signalling through Notch1 regulates formation of tip cells during angiogenesis. *Nature* 2007;445: 776-780.
- Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 2011;473:298-307.
- Gerhardt H, Betsholtz C. Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis. *Cell Tissue Res* 2003;314:15-23.
- Franco M, Roswall P, Cortez E, Hanahan D, Pietras K. Pericytes promote endothelial cell survival through induction of autocrine VEGF-A signaling and Bcl-w expression. *Blood* 2011;118:2906-17.
- Ito TK, Ishii G, Chiba H, Ochiai A. The VEGF angiogenic switch of fibroblasts is regulated by MMP-7 from cancer cells. *Oncogene* 2007;26:7194-203.
- Newman AC, Nakatsu MN, Chou W, Gershon PD, Hughes CC. The requirement for fibroblasts in angiogenesis: fibroblast-derived matrix proteins are essential for endothelial cell lumen formation. *Mol Biol Cell* 2011;22:3791-800.
- Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. 1983. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 219: 983-985.
- Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol.* 2002;20:4368-80.
- Blanco R, Gerhardt H. VEGF and Notch in tip and stalk cell selection. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3:a006569.
- McCarty JH, Barry M, Crowley D, Bronson RT, Lacy-Hulbert A, Hynes RO. Genetic ablation of av integrins in epithelial cells of the eyelid skin and conjunctiva leads to squamous cell carcinoma. *Am J Pathol* 2008;172:1740-7.
- Desgrosellier JS, Cheresh DA. 2010. Integrins in cancer: Biological implications and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 10: 9-22.
- Friedlander M, Brooks PC, Shaffer RW, Kincaid CM, Varner JA, Cheresh DA. Definition of two angiogenic pathways by distinct a v integrins. *Science* 1995; 270: 1500-1502.
- Ben-Av P, Crofford LJ, Wilder RL, Hla T. Induction of vascular endothelial growth factor expression in synovial fibroblasts by prostaglandin E and interleukin-1: a potential mechanism for inflammatory angiogenesis. *FEBS Lett.* 1995;372:83-7.
- Relf M, LeJeune S, Scott PA, Fox S, Smith K, Leek R, et al. Expression of the angiogenic factors vascular endothelial cell growth factor, acidic and basic fibroblast growth factor, tumor growth factor beta-1, platelet-derived endothelial cell growth factor, placenta growth factor, and pleiotrophin in human primary breast cancer and its relation to angiogenesis. *Cancer Res* 1997;57:963-969.
- Guidi AJ, Fischer L, Harris JR, Schnitt SJ. Microvessel density and distribution in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:614-9.
- Konecny GE, Untch M, Wang HJ, Bauerfeind I, Epstein M, et al. Association between HER-2/neu and vascular endothelial growth factor expression predicts clinical outcome in primary breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2004;10:1706-16.
- Kerbel RS. A cancer therapy resistant to resistance. *Nature* 1997;390:335-336.
- Streubel B, Chott A, Huber D, Exner M, Jäger U, Wagner O, et al. Lymphoma-specific genetic aberrations in microvascular endothelial cells in B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 351: 250-259
- Xiong YQ, Sun HC, Zhang W, Zhu XD, Zhuang PY, Zhang JB, et al. Human hepatocellular carcinoma tumor-derived endothelial cells manifest increased angiogenesis capability and drug resistance compared with normal endothelial cells. *Clin Cancer Res* 2009;15:4838-46.
- Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for lifethreatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1456-1463.
- O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, et al. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell.* 1994;79:315-28.
- Browder T, Butterfield CE, Kraling BM, Shi B, Marshall B, O'Reilly MS et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 1878-1886.
- Ribati D. The history of angiogenesis inhibitors. *Leukemia* 2007; 21:1606-1609.
- Bocci G, Francia G, Man S, Lawler J, Kerbel RS. Thrombospondin 1, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12917-12922.
- Colleoni M, Rocca A, Sandri MT, Zorzino L, Masci G, Nolè F, et al. Low dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumour activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Ann Oncol.* 2002;13:73-80.

30. Blackwell KL, Haroon ZA, Shan S, Saito W, Broadwater G, Greenberg CS, et al. Tamoxifen inhibits angiogenesis in estrogen receptor-negative animal models. *Clin Cancer Res.* 2000;6:4359-64.
31. McNamara DA, Harmeij J, Wang JH, Kay E, Walsh TN, Bouchier-Hayes DJ. Tamoxifen inhibits endothelial cell proliferation and attenuates VEGF-mediated angiogenesis and migration in vivo. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27:714-8.
32. Wilhelm S, Carter C, Lynch M, Lowinger T, Dumas J, Smith RA, et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5:835-44.
33. Masci G, Losurdo A, Gandini C, Garassino I, di Tommaso L, Torrisi R, et al. Low-dose "metronomic chemotherapy" with oral cyclophosphamide and methotrexate in metastatic breast cancer: a case report of extraordinarily prolonged clinical benefit. *Ecancermedicallscience.* 2012; 6: 275.
34. Caballero M, Grau JJ, Blanch JL, Domingo-Domenech J, Auge JM, Jimenez W, et al. Serum vascular endothelial growth factor as a predictive factor in metronomic (weekly) Paclitaxel treatment for advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133:1143-8.
35. Pasquier E, Kavalariis M, André N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. *Clin Oncol.* 2010;7:455-65.
36. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3:391-400.
37. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:792-9.
38. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:2666-76.
39. Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, Tomczak P, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 10;28:3239-47.
40. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:1252-60.
41. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, Swamy R, Valero V, O'Neill V, et al. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:4286-93.
42. Kesikli A, Kilickap S. Paclitaxel, not bevacizumab, was primarily responsible for the favorable effects seen in the RIBBON-2 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:461.
43. Gianni L, Romieu G, Lichinitser M, Serrano S, Mansutti M, Pivot X, et al. First results of AVEREL, a randomized phase III trial to evaluate bevacizumab (BEV) in combination with trastuzumab (H)- docetaxel (DOC) as first-line therapy for HER2-positive locally recurrent/metastatic breast cancer (LR/mBC). *Cancer Res.* 2011;71(24 Suppl):Abstract nr S4-8.
44. Kim HR, Jung KH, Im SA, Im YH, Kang SY, Park KH, et al. Multicentre phase II trial of bevacizumab combined with docetaxel-carboplatin for the neoadjuvant treatment of triple-negative breast cancer (KCSG BR-0905). *Ann Oncol.* 2013;24:1485-90.
45. National Comprehensive Cancer Center. *Breast Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.* Version 3.2012.
46. Gómez H, Pinto J, Castañeda C, Suazo F. Perfil de seguridad de bevacizumab en tumores sólidos. *Angiogenesis tumoral.* 2011;2:99-105.
47. O'Shaughnessy J, Dieras V, Glaspy J, Brufsky A, Miller K, Miles D, et al. Comparison of Subgroup Analyses of PFS from Three Phase III Studies of Bevacizumab in Combination with Chemotherapy in Patients with HER2-Negative Metastatic Breast Cancer (MBC). *Cancer Res.* 2009; 69(24 Supplement): 207.
48. Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, Cobleigh MA, Wolff AC, Eisenberg PD, et al. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol.* 2008;26:1810-6.
49. Kozloff M, Chuang E, Starr A, Gowland PA, Cataruzolo PE, Collier M, et al. An exploratory study of sunitinib plus paclitaxel as first-line treatment for patients with advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2010;21:1436-1441.
50. Sweeney CJ, Chiorean EG, Verschraegen CF, Lee FC, Jones S, Royce M, et al. A phase I study of sunitinib plus capecitabine in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 4513-4520.
51. Mayer EL, Dhakil S, Patel T, Sundaram S, Fabian C, Kozloff M, et al. SABRE-B: an evaluation of paclitaxel and bevacizumab with or without sunitinib as first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2010;21:2370-6.
52. Barrios CH, Liu MC, Lee SC, Vanlemmens L, Ferrero JM, Tabei T, et al. Phase III randomized trial of sunitinib versus capecitabine in patients with previously treated HER2-negative advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;121:121-31.
53. Bergh J, Bondarenko IM, Lichinitser MR, Liljegren A, Greil R, Voytko NL, et al. First-line treatment of advanced breast cancer with sunitinib in combination with docetaxel versus docetaxel alone: results of a prospective, randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2012;30:921-9.
54. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol.* 2010;28:2280-5.
55. Zhu AX, Sahani DV, Duda DG, di Tomaso E, Ancukiewicz M, Catalano OA, et al. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *J Clin Oncol.* 2009;27:3027-35.
56. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2009;48:9-17.
57. Chu D, Lacouture ME, Weiner E, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with the multitargeted kinase inhibitor sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2009;7:11-9.
58. Bianchi G, Loibl S, Zamagni C, Salvagni S, Raab G, Siena S, et al. Phase II multicenter, uncontrolled trial of sorafenib in patients with metastatic breast cancer. *Anti-cancer Drugs.* 2009; 20:616-24.

59. Moreno-Aspitia A, Morton RF, Hillman DW, Lingle WL, Rowland KM Jr, Wiesenfeld M, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with metastatic breast cancer previously exposed to anthracyclines or taxanes: North Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic Trial N0336. *J Clin Oncol*. 2009;27:11-5.
60. Baselga J, Segalla JG, Roché H, Del Giglio A, Pin-czowski H, Ciruelos EM, et al. Sorafenib in combination with capecitabine: an oral regimen for patients with HER2 -negative locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:1484-91.
61. Hudis C, Tauer R, Hermann C, Makari-Judson G, Isaacs C, Beck JT, et al. Sorafenib (SOR) plus chemotherapy (CRx) for patients (pts) with advanced (adv) breast cancer (BC) previously treated with bevacizumab (BEV). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 1009).
62. Leenders WP, Küsters B, Verrijp K, Maass C, Wesseling P, Heerschap A, et al. Antiangiogenic therapy of cerebral melanoma metastases results in sustained tumor progression via vessel co-option. *Clin Cancer Res*. 2004;10:6222-30.
63. Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, Boland P, Alexander CR, Zagzag D, et al. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science*. 1999;284:1994-8.
64. Shojaei F, Wu X, Malik AK, Zhong C, Baldwin ME, Schanz S, et al. Tumor refractoriness to anti-VEGF treatment is mediated by CD11b+Gr1+ myeloid cells. *Nat Biotechnol*. 2007;25:911-20.
65. Shojaei F, Wu X, Zhong C, Yu L, Liang XH, Yao J, et al. Bv8 regulates myeloid-cell-dependent tumour angiogenesis. *Nature*. 2007 6;450:825-31.
66. Yu JL, Rak JW, Coomber BL, Hicklin DJ, Kerbel RS. Effect of p53 status on tumor response to antiangiogenic therapy. *Science* 2002;295:1526-8.
67. Overmoyer B, Robertson K, Persons M, Shenk R, Lewin J, Jesberger J, et al. A Phase I Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of SU5416 and Doxorubicin (ADR) in Inflammatory Breast Cancer (IBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 2001 (abstr 391).
68. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, et al. Activity of SU11248, a multi-targeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16-24.
69. Casanovas O, Hicklin D, Bergers G, Hanahan D. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors. *Cancer Cell* 2005;8:299-309.
70. Willett CG, Boucher Y, Duda DG, di Tomaso E, Munn LL, Tong RT, et al. Surrogate markers for antiangiogenic therapy and dose-limiting toxicities for bevacizumab with radiation and chemotherapy: continued experience of a phase I trial in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:8136-9.
71. Schneider BP, Wang M, Radovich M, Sledge GW, Badve S, Thor A, et al. Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 genetic polymorphisms with outcome in a trial of paclitaxel compared with paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer: ECOG 2100. *J Clin Oncol*. 2008;26:4672-8.

**Declaración de conflictos de intereses:** JP, MZ yHG son editores de Carcinosis.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

## ERRATUM

El número 2 del volumen 4 de Carcinosis, en el artículo “Aspectos físicos de las técnicas elastográficas basadas en ultrasonido” por Saavedra et al. (página 34), el financiamiento y los agradecimientos no fueron publicados, debería decir:

### 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”.

**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 *CÁRCINOS*



*Pinto J.*

Envía tu manuscrito a: [carcinos@oncosalud.com.pe](mailto: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](http://www.icmje.org/ethical_1author.html)). Aquellas personas que hayan contribuido pero que no reúnan los requerimientos para autoría, deben ser incluidas en "agradecimientos".

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

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

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

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

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

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

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

## 2. AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN

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

## 3. ACEPTACIÓN DE LOS MANUSCRITOS:

Para que un artículo sea publicado en *Carcinos*

debe ser aprobado por dos revisores.

#### 4. PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

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

El manuscrito debe tener la siguiente estructura:

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

**Título:** Considerar un título breve e informativo,

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

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

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

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

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

**Agradecimientos:** Indicar que personas contribuyeron con la realización del estudio

Palabras Clave (descriptores): Seleccione 4 palabras de los descriptores en ciencias de la salud (DeCS) ([http://decs.bvs.br/E/DeCS2010\\_Alfab.htm](http://decs.bvs.br/E/DeCS2010_Alfab.htm)). Adicionalmente incluir la traducción al idioma inglés de las palabras clave (key words).

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

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

##### 4.2. Resumen:

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

##### 4.3. Introducción:

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

##### 4.4. Métodos:

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

##### 4.5. Resultados:

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

##### 4.6. Discusión:

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

##### 4.7. Referencias:

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

*Biomedical Journals*. Ver ejemplos en: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

## **5.- CATEGORÍAS DE LOS MANUSCRITOS:**

### **Editorial:**

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

### **Artículos originales:**

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

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

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

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

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

### **Reporte de casos:**

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

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

### **Artículos de Revisión:**

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

### **Correspondencia:**

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

### **Erratum:**

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

## **6.- ENVÍO DE LOS MANUSCRITOS:**

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

# 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  
**ALTA**

AV. ANTONIO DE SOTO 4115, ESTACIÓN CENTRAL, BOGOTÁ, COLOMBIA

☎ 311 3300

🌐 [www.clinicadelgado.com](http://www.clinicadelgado.com)

UN NUEVO ESTÁNDAR EN SALUD