

ISSN (impreso) 2222-5730
ISSN (electrónico) 2518-8127

Carcinomas

Καρκίνος

Revista de Investigación Oncológica

Volumen 9, Número 2, Diciembre 2019



ncosalud
auna

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. Indira Tirado Hurtado

Comité Editor

Dr. António Araújo

Universidade de Porto (Portugal)

Lic. Maricarmen Alfaro

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. María Berenguel

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. Carlos Castañeda

Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Perú)

Dr. Franco Doimi

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. Richard Dyer

Oncosalud - AUNA (Perú)

Mg. Claudio Flores

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. Ricardo Fujita

Universidad San Martín de Porres (Perú)

Dr. Jorge Guerrero

Universidad Peruana Cayetano Heredia (Perú)

Dr. Luis Mas

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Perú)

Dr. Carlos Morante Deza

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Perú)

Dr. Alfredo Moscol

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Perú)

Dr. Luis Ruez

Memorial Health Care System (Estados Unidos)

Dr. Silvia Neciosup

Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (Perú)

Dr. Christian Rolfo

Universidad de Maryland (Estados Unidos)

Dr. Luis Pinillos

Radioncología (Perú)

Dr. Jaime Ponce

Oncosalud - AUNA (Perú)

Mg. Mercedes Quesquén

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. Fernando Salas

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (Perú)

Dr. Gustavo Sarria

Universidad Peruana Cayetano Heredia (Perú)

Dr. Fernando Suazo Casanova

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. Luis Schwarz

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. José Sullón

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. Carlos Vigil

Oncosalud - AUNA (Perú)

Dr. Frank Young

Oncosalud - AUNA (Perú)

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.

Los artículos se publican bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Carcinos

Revista de Investigación Oncológica

Número 2, Volumen 9, Diciembre 2019



Imagen de la portada: Gómez. *et al.* presentan una Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de mama, Lima-Perú (página 51).

Carcinos

ISSN 2222-5730

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

Carcinos es una publicación semestral editada por la Unidad de Investigación Básica y Traslacional 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@auna.pe

Diciembre 2019

Contenido

| Editorial | Páginas |
|--|----------------|
| <i>Aguilar A.</i> Tumores malignos raros..... | 24 |
| Artículos Originales | |
| <i>Gutiérrez J. et al.</i> Características clinicopatológicas y supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón de una institución privada especializada en cáncer en Perú | 25 |
| <i>Ramos M. et al.</i> Características clinicopatológicas de la enfermedad de Rosai-Dorfman: Reporte de una serie de casos | 33 |
| Reportes de casos | |
| <i>Ore F. et al.</i> Cirugía mamaria oncoplástica extrema | 41 |
| <i>Ramos M. et al.</i> Metástasis ovárica de cáncer de mama..... | 45 |
| Artículo especial | |
| <i>Gómez H. et al.</i> Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de mama, Lima-Perú..... | 51 |

Tumores malignos raros

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

Se dice que hay más de 200 tipos de cáncer y que cada uno de ellos es muy particular en cuanto a su origen, historia natural, y comportamiento frente a los tratamientos que hoy dispone la ciencia para enfrentarlos. Entre ellos están los tumores sólidos y también las neoplasias hematológicas como las leucemias y linfomas. Según *Mcmillan Cancer Support* en el Reino Unido,¹ el 53% de los cánceres más comunes ocurren en la mama, próstata, colon y pulmón. Los cánceres menos comunes como el de vejiga y melanoma ocupan el 27%; mientras que el 20% son raros, entre éstos 1 de cada 3 son muy raros.

Los tumores raros se inician en una parte inusual del cuerpo, afectan a una cantidad mínima de personas, y pueden requerir de tratamientos especiales. A menudo este tipo de tumores son muy agresivos y son más difíciles de tratar que los tumores más comunes, representando todo un desafío para el equipo multidisciplinario. Para un tumor de este grupo, los oncólogos no siempre tienen un tratamiento estándar aprobado por las agencias reguladoras, y las guías de tratamiento no los ayudan en la toma de decisiones. Por su agresividad las células tumorales se hacen rápidamente resistentes a las opciones de tratamiento estándar y los pacientes pueden prontamente sentirse agotados y sin esperanzas. Por otro lado estos pacientes pueden ser candidatos a perfilamiento genético, el mismo que podría proveer una luz en un camino nada claro.

¿Cuáles son las partes del cuerpo más afectadas por los tumores raros? El 27% de tumores raros se ubican en la sangre y el sistema linfático, 18% en el sistema reproductivo femenino, 14% en el aparato digestivo, 14% en cabeza y cuello, 8% en pulmones y vías aéreas, 5% en el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal), 5% en el tejido conectivo, músculos y huesos (sarcomas), y otro 14% en otros sitios (por ejemplo, glándula tiroides).¹

A propósito de la inclusión en este número de *Carcinos* de un artículo original que revisa las características clinicopatológicas de una variante muy rara de histiocitosis conocida como enfermedad de Rosai-Dorfman, en la cual el Dr. José Cotrina y su equipo de investigadores reportan una serie de casos; este número documentará algunos otros tipos de cánceres, así como un artículo especial "Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de mama, Lima-Perú".

BIBLIOGRAFÍA

1. Rare cancers [Internet]. 2019 [citado 10 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.macmillan.org.uk/cancer-information-and-support/rare-cancers>



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

Características clinicopatológicas y supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón de una institución privada especializada en cáncer en Perú

Clinicopathological characteristics and survival of patients with lung cancer from a private institution specialized in cancer in Peru

José M. Gutiérrez^{1,2}, Rossana Ruiz^{1,2}, Jhajaira Araujo², Claudio Flores², Zaida Morante^{1,2}, Mivael Olivera^{1,2}, Natalia Valdiviezo^{1,2}, Edgar Amorín¹, Luis Mas¹, Alfredo Aguilar², Carlos Vallejos^{1,2}

1, Departamento de Medicina Oncológica, Oncosalud-AUNA, Lima-Perú
2, Dirección Científica y Académica, Oncosalud-AUNA, Lima-Perú

RESUMEN

Introducción: El cáncer de pulmón es una neoplasia considerada como un problema de salud pública debido a su alta incidencia y su mortalidad. En el Perú, el cáncer de pulmón ocupa el séptimo lugar en frecuencia y es la segunda neoplasia más mortal, alcanzando 8 muertes por cada 100 000 habitantes. En Lima, la tasa de incidencia del cáncer de pulmón es de 11,2 y la mortalidad de 9,2 por 100 mil habitantes. **Objetivo:** Determinar las características clinicopatológicas, supervivencia y factores relacionados al pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón de una institución privada especializada en cáncer (Oncosalud-AUNA). **Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal a partir de la información de las historias clínicas electrónicas durante el período 2011-2014. El análisis descriptivo se llevó a cabo mediante tablas de distribución de frecuencias, y las curvas de supervivencia se estimaron con el método Kaplan-Meier. Para la identificación de los factores pronósticos en estadio clínico (EC) IV, se empleó el modelo regresivo de Cox univariado y multivariado con *hazard ratio* (HR) como medida de fuerza de asociación, con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%). **Resultados:** Un total de 192 historias clínicas cumplieron los criterios de inclusión. La mediana de edad al diagnóstico fue de 67,5 años (rango, 34-88 años), y el 51% (n=89) fue de sexo masculino. El 71% (n=126) tuvieron un ECOG 1, y el 42% (n=74) fueron fumadores. El 91,6% (n=176) de los casos fueron neoplasias epiteliales y de estas, el 72,3% (n=139) fueron adenocarcinoma. Los pacientes con EC IV correspondieron al 64% (n=111) del total. Del grupo de pacientes con adenocarcinoma recurrente o metastásico, el 32,3% (22/68) de pacientes presentaron mutaciones en el gen *EGFR* y el 11,1% (6/58) en *ALK*. Con una mediana de seguimiento de 82,4 meses, la supervivencia global a 5 años fue de 19,4% (I: 63,2%; II: 60%; III: 22,2%; y IV: 14,5%). En el análisis multivariado en EC IV, la edad mayor de 70 años y el ECOG 2-4 fueron factores relacionados con peor supervivencia. **Conclusión:** En nuestra institución, el cáncer de pulmón es una enfermedad que ocurre preferentemente en no fumadores, generalmente de tipo adenocarcinoma, y con una alta tasa de mutaciones activadoras.

Palabras clave: Cáncer, pulmón, Perú, epidemiología, no fumadores.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is a neoplasm considered as a public health problem due to its high incidence and mortality. In Peru, lung cancer ranks seventh in frequency and is the second deadliest neoplasm, reaching 8 deaths for every 100,000 inhabitants. In Lima, the incidence rate of lung cancer is 11.2 and mortality is 9.2 per 100,000 inhabitants. **Objective:** To determine the clinicopathological characteristics, survival and factors related to the prognosis of patients with lung cancer from a private institution specialized in cancer (Oncosalud-AUNA). **Methods:** A descriptive, retrospective, cross-sectional study based on the information from the electronic medical records during the period 2011-2014. Descriptive analysis was carried out using frequency distribution tables, and survival curves were estimated with the Kaplan-Meier method. For the identification of prognostic factors in clinical stage (CS) IV, the univariate and multivariate Cox regressive model with hazard ratio (HR) was used as a measure of association strength, with a confidence interval of 95% (95% CI). **Results:** A total of 192 medical records met the inclusion criteria. The median age at diagnosis was 67.5 years (range, 34-88 years), and 51% (n=89) were male. The 71% (n=126) had an ECOG 1, and 42% (n=74) were smokers. The 91.6% (n=176) of the cases were epithelial neoplasms and of these, 72.3% (n=139) were adenocarcinoma. Patients with CS IV corresponded to 64% (n=111) of the total. Of the group of patients with recurrent or metastatic adenocarcinoma, 32.3% (22/68) of patients presented mutations in the *EGFR* gene and 11.1% (6/58) in *ALK*. With a median follow-up of 82.4 months, the overall 5-year survival was 19.4% (I: 63.2%; II: 60%; III: 22.2%; and IV: 14.5%). In the multivariate analysis in CS IV, age greater than 70 years and ECOG 2-4 were factors related to worse survival. **Conclusion:** In our institution, lung cancer is a disease that occurs preferentially in non-smokers, generally of the adenocarcinoma type, and with a high rate of activating mutations.

Keywords: Cancer, lung, Peru, epidemiology, non-smokers.

Autor para correspondencia:

Rossana Ruiz Mendoza
Departamento de Medicina Oncológica, Oncosalud-AUNA
Av. Guardia Civil 571, San Borja
Lima 41-Perú
Teléfono: ++51 988966244
Email: rossana_rm@hotmail.com

Recibido el 05 de septiembre de 2019
Aceptado para publicación el 20 de diciembre de 2019

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es una neoplasia maligna considerada como un problema de salud pública debido a su alta incidencia y sobre todo por su mortalidad. De acuerdo con el programa de vigilancia, epidemiología y resultados de tratamiento (SEER) de los EE.UU., en el 2018 fueron diagnosticados alrededor de 235 000 casos, los cuales representaron al 13,05% de todos los casos y al 25,3% de los fallecimientos por cáncer. Además, el 57% fue diagnosticado en una fase avanzada de la enfermedad. A pesar de los novedosos tratamientos de los últimos años, se estima que la supervivencia global (SG) a los 5 años es del 20,5%.¹

En el Perú, de acuerdo con los datos de GLOBOCAN, el cáncer de pulmón a pesar de ocupar el séptimo lugar en frecuencia tiene la segunda más alta mortalidad por cáncer (8 por cada 100 000 habitantes). En Lima (ciudad capital de Perú), se ha reportado que el cáncer de pulmón tiene una incidencia de 11,2, y una mortalidad de 9,2 por cada 100 000 habitantes.²

Más allá de los datos epidemiológicos, la literatura médica sobre las características del cáncer de pulmón en el Perú es escasa. Este estudio busca determinar las características clinicopatológicas, la supervivencia y los factores relacionados al pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón en una clínica de alta especialización en cáncer en nuestro país.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El presente trabajo de investigación es descriptivo y retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas electrónicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón, atendidos en Oncosalud-AUNA durante el periodo 2011-2014.

Pacientes

Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico patológico confirmado de cáncer de pulmón, con estudios de estadificación correspondientes y datos de seguimiento disponibles.

Características evaluadas

Se recolectó información demográfica (edad, sexo, ECOG, antecedente de tabaquismo), clínica (tipo histológico, estadio clínico, presencia o no de mutaciones activadoras en cualquier momento de la evolución), y datos sobre tratamiento, seguimiento y supervivencia a partir de las historias clínicas electrónicas. Los tipos histológicos se determinaron de acuerdo con la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2015³ y la estadificación se realizó según la séptima edición de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC).⁴

Análisis estadístico

El análisis estadístico de tipo descriptivo se presentó a través de tablas de distribución de frecuencias. El periodo de seguimiento para el análisis de supervivencia global (SG) se definió como el tiempo desde el diagnóstico hasta la fecha de muerte o de último control en la institución. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar las curvas de SG y la prueba de *log-rank* para establecer las diferencias entre las curvas de acuerdo con variables. Para la identificación de los factores pronósticos se empleó el modelo regresivo de Cox univariado y multivariado con *hazard ratio* (HR) como medida de fuerza de asociación, con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Se consideró un nivel de $p < 0,05$ para diferencias significativas. Se utilizó el paquete estadístico SPSS (IBM SPSS Statistics para Windows versión 19.0 Armonk, NY; IBM Corp).

RESULTADOS

Características generales de los pacientes

En el periodo de estudio se admitieron 296 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón, de éstos solo 192 cumplieron con los criterios de inclusión y fueron analizadas. De acuerdo con la clasificación histológica, 91,6% (n=176) de los casos fueron neoplasias epiteliales, 6,3% (n=12) tumores neuroendocrinos y 2,1% (n=4) fueron tumores mesenquimales. De las neoplasias epiteliales, 72,3% (n=139) correspondieron a adenocarcinomas, 11,9% (n=23) a células escamosas y 7,4% (n=14) fueron carcinomas NOS (**Figura 1**). Los resultados a partir de este punto considerarán solo a los tumores de estirpe epitelial.

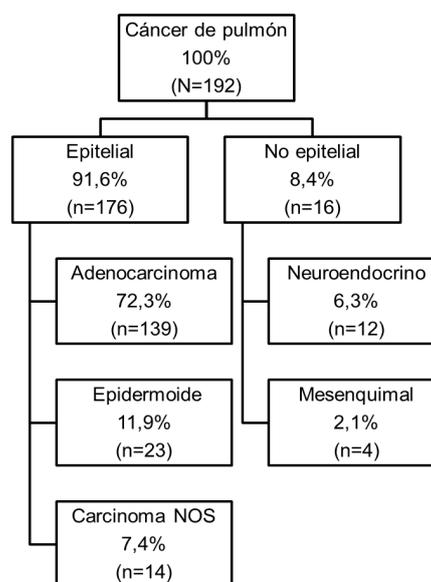


Figura 1. Distribución de los casos de cáncer de pulmón según clasificación histológica

Características de los pacientes con cáncer de pulmón con histología epitelial

La mediana de edad al diagnóstico fue de 67,5 años (rango, 34-88 años), el 51% fue sexo masculino y la mayoría de los pacientes se encontraba en ECOG 1 (71%). El 42% (n=74) fueron pacientes fumadores. Se contó con información de *paquete-año* sólo en 27 pacientes y la media fue de 45,2 paquetes/año

(Tabla 1). La distribución por estadio clínico (EC) fue la siguiente: EC I 10% (n=19); EC II 6% (n=10); EC III 20% (n=36), y EC IV 64% (n=111). El tratamiento administrado de acuerdo con el EC está detallado en la Tabla 2. Con una mediana de seguimiento de 82,4 meses, la SG a los 5 años fue de 19,4%; la SG a los 5 años por EC fue de 63,2% para EC I, 60% para II, 22,2% para III, y 14,5% para el EC IV (Figura 2).

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con cáncer de pulmón

| Características | N | % |
|-------------------------|--------------|-------|
| Edad (años) | | |
| Mediana (rango) | 67,5 (34-88) | |
| Sexo | | |
| Hombre | 89 | 51% |
| Mujer | 87 | 49% |
| ECOG | | |
| 0 | 5 | 2,8% |
| 1 | 126 | 71% |
| 2 | 29 | 17% |
| 3 | 12 | 7% |
| 4 | 4 | 2,2% |
| Fumador | | |
| Si | 74 | 42% |
| No | 102 | 58% |
| Histología | | |
| Adenocarcinoma | 139 | 72,3% |
| Epidermoide | 23 | 11,9% |
| Carcinoma nos | 14 | 7,4% |
| Otros | 16 | 8,4% |
| Estadio Clínico | | |
| I | 19 | 10% |
| II | 10 | 6% |
| III | 36 | 20% |
| IV | 111 | 64% |
| Metástasis | | |
| Única | 72 | 65% |
| Múltiple | 38 | 35% |
| Mutación de EGFR | | |
| Presente | 22 | 32% |
| Ausente | 46 | 68% |
| Rearreglo de ALK | | |
| Presente | 6 | 11,1% |
| Ausente | 52 | 88,9% |

El 65% de los pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico tuvo metástasis única, y el 35% presentó metástasis múltiples. De los pacientes con adenocarcinoma recurrente o metastásico, se solicitó análisis mutacional del gen *EGFR* a 68 pacientes. El 32,3% (n=22) tuvo mutaciones activadoras. En el caso del gen *ALK*, de los 58 casos evaluados, el 11,1% (n=6) presentó translocaciones. Todos los análisis se solicitaron previo a inicio de primera línea.

Análisis univariado y multivariado

En el análisis univariado y multivariado para SG en pacientes con EC IV, la edad mayor de 70 años y el estado funcional ECOG 2-4 resultaron ser factores relacionados con un peor pronóstico. No se encontraron diferencias significativas con respecto al sexo, el tabaquismo, el tipo histológico, el número de metástasis, ni la presencia de mutaciones activadoras (Tabla 3).

Tabla 2. Distribución de tratamientos según estadio clínico de los pacientes con cáncer de pulmón

| | Cirugía | QT neoadyuvante | QT adyuvante | QT-RT concurrente o secuencial | RT | QT para enfermedad avanzada | Ninguno |
|---------------|-----------|-----------------|--------------|--------------------------------|----------|-----------------------------|------------|
| EC I | 19 (100%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| EC II | 9 (90%) | 0 | 7 (70%) | 0 | 1 (10%) | 0 | 0 |
| EC III | 11 (30%) | 4 (11%) | 0 | 8 (22%) | 1 (2,7%) | 15 (41,6%) | 1 (2,7%) |
| EC IV | 1 (1%) | 0 | 0 | 0 | 1 (1%) | 93 (83,7%) | 16 (14,4%) |

Abreviaturas: EC, estadio clínico; QT, quimioterapia; RT, radioterapia.

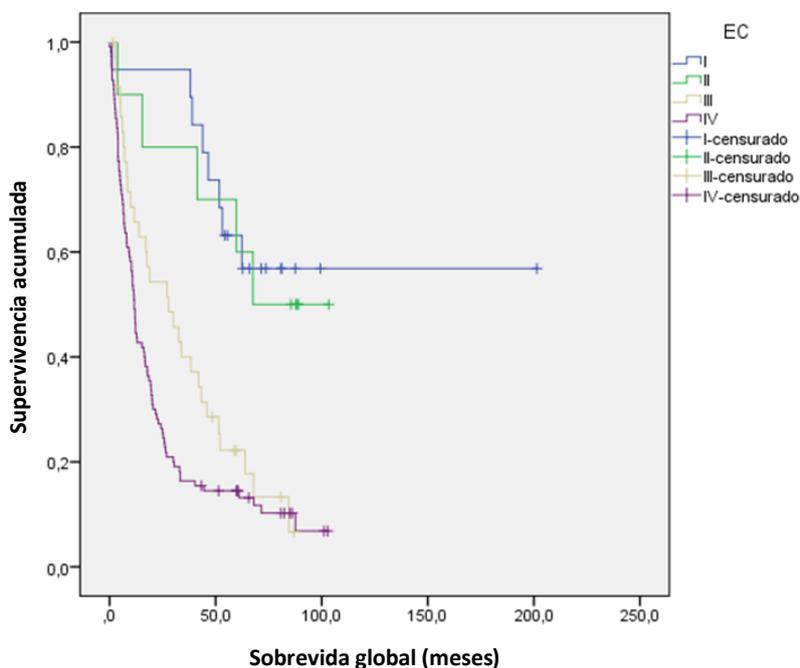


Figura 2. Supervivencia global de los pacientes con cáncer de pulmón a los 5 años según estadio clínico

Tabla 3. Análisis univariado y multivariado de la sobrevida en estadio IV

| Variables | Univariado | | Multivariado | |
|--|--------------------|--------------|------------------|--------------|
| | HR (IC 95%) | p-value | HR (IC 95%) | p-value |
| Edad | | | | |
| <70 | 1 | | 1 | |
| ≥70 | 1,76 (1,18-2,63) | 0,006 | 1,79 (1,20-2,67) | 0,005 |
| ECOG | | | | |
| 0-1 | 1 | | 1 | |
| 2-4 | 1,70 (1,11-2,60) | 0,014 | 1,73 (1,13-2,65) | 0,012 |
| Sexo | | | | |
| Hombre | 1 | | | |
| Mujer | 1,13 (0,76-1,68) | 0,542 | | |
| Fumador | | | | |
| No | 1 | | | |
| Si | 1,12 (0,74-1,71) | 0,597 | | |
| Histología | | | | |
| Adenocarcinoma | 1 | | | |
| Escamoso | 1,06 (0,55 - 2,06) | 0,864 | | |
| Metástasis | | | | |
| Única | 1 | | | |
| Múltiple | 1,16 (0,76-1,79) | 0,485 | | |
| Presencia de mutaciones activadoras | | | | |
| No | 1 | | | |
| Si | 1,01 (0,53-1,91) | 0,976 | | |

DISCUSIÓN

El presente trabajo es un estudio retrospectivo de pacientes con cáncer de pulmón atendidos en una institución privada especializada en el manejo de enfermedades neoplásicas en el Perú (Oncosalud-AUNA). Se analizaron las características clinicopatológicas, el tratamiento y supervivencia de los pacientes en el periodo 2011-2014.

La edad promedio de los pacientes incluidos en nuestro estudio fue de 67 años, siendo el 39,7% mayor de 70 años. Según se reporta en la literatura mundial, la edad promedio al diagnóstico es de 70 años y la proporción de pacientes mayores de 70 años es del 37%.⁵ Nuestros datos coinciden con reportados por otras series.

La distribución del cáncer de pulmón por sexo tiene amplia variabilidad a nivel mundial. En el 2008 un estudio epidemiológico internacional reportó que los países desarrollados como EE.UU., tenían las más altas tasas de incidencia en mujeres (40 casos por 10 000 habitantes) en comparación con países

subdesarrollados o en vías de desarrollo como India, Algeria, Kenia e Irán, que han reportado tasas de incidencia en mujeres de 2-3 casos por 100 000 habitantes. En este reporte, Latinoamérica solo estaba representada por Brasil, con una incidencia en mujeres de 7,9 por 100 000 habitantes.⁶ En un reporte local, la tasa de incidencia en mujeres en Lima metropolitana entre el 2010-2012 fue de 9,6 casos por 100 000 habitantes.² Si bien es cierto que en nuestro estudio no consideramos como dato la incidencia, la frecuencia de pacientes mujeres fue similar a la de hombres, sugiriendo un aumento de los casos en mujeres en nuestra población, lo cual concuerda con la tendencia en el mundo en donde la incidencia de mujeres está en aumento mientras que en los hombres se encuentra en una meseta.⁷

La mayoría de nuestros casos se presentaron en pacientes no fumadores, hecho que contrasta radicalmente con lo que ocurre en otras partes del mundo. En nuestra población, la frecuencia de tabaquismo es de 42% (hombres: 65% y mujeres: 35%), la cual es baja si la comparamos con reportes epidemiológicos de países occidentales como

Canadá, Estados Unidos, Inglaterra, Alemania y Suecia, entre otros, en las que oscila entre el 70% y 91% (Tabla 4).^{7,8} Sin embargo, la frecuencia de tabaquismo en nuestra casuística es similar a la mayoría de las series latinoamericanas (Tabla 5), con cifras reportadas entre 20% y 84%. Así mismo, de acuerdo con los datos del estudio CLICaP (Consortio Latinoamericano para la Investigación del Cáncer de Pulmón), la frecuencia de tabaquismo en pacientes con cáncer de pulmón en países latinoamericanos oscila entre el 24% y el 69%.⁹

El 72% de nuestros pacientes presentaron adenocarcinoma y el 11% carcinoma epidermoide, lo cual difiere de lo reportado por grandes series epidemiológicas a nivel internacional, en las cuales el adenocarcinoma representa el 40-50% y el carcinoma epidermoide el 25-40%¹⁰⁻¹⁵ (Tabla 4). Al comparar esta información con series institucionales Latinoamericanas, se encuentra mayor similitud, por lo que podríamos considerar que la presentación del cáncer de pulmón en Latinoamérica es diferente a lo reportado en otras partes del mundo.¹⁶⁻²⁴

Tabla 4. Estudios epidemiológicos de cáncer de pulmón

| Autor | País | Años de estudio | Fuente de datos | Total de pacientes | Promedio de edad (años) | Hombre: Mujer | Fumadores | ADC vs. CE | EC III-IV |
|-------------------------------|------------|-----------------|----------------------|--------------------|-------------------------|---------------|-----------|-----------------|-----------|
| Little, 2007 ¹⁰ | USA | 2001 | NCDB | 40909 | NR | 1,5:1 | 92.9% | 35% vs. 26,6% | 67.3% |
| Kawaguchi, 2010 ¹¹ | Japón | 1991-2001 | NHSGLC (Japón) | 15185 | 68 | 2:1 | 70.7% | 55% vs. 35% | 61,5% |
| Kawaguchi, 2010 ¹¹ | USA | 1991-2001 | CSPOC/SANDIOCC (USA) | 13332 | 69 | 1:1 | 92.7% | 45,3% vs. 24,1% | 61,5% |
| Ibrahim, 2010 ¹² | Qatar | 1998-2005 | QNCR | 203 | 57,5 | 8:1 | 82% | 43% vs. 25% | 85,8% |
| Locher, 2013 ¹³ | Francia | 2000 | CPHG | 5879 | 64,3 | 4:1 | 82.8% | 29% vs. 38% | 77,1% |
| Locher, 2013 ¹³ | Francia | 2010 | CPHG | 7610 | 65,5 | 3:1 | 89.1% | 45,4% vs. 26,3% | 81,8% |
| McPhail, 2015 ¹⁴ | Inglaterra | 2012-2013 | NCRS | 34997 | 71,9 | 1:1 | NR | NR | 69% |
| Costa, 2016 ¹⁵ | Brasil | 2000-2011 | INCA | 35018 | 62,9 | 2:1 | 80% | 50% vs. 42% | 85,2% |

Abreviaturas: NR, no reportado; ADC, Adenocarcinoma, CE, Carcinoma Escamoso; NCDB, National Cancer Data Base; NHSGLC, National Hospital Organization Study Group for Lung Cancer; CSPOC/SANDIOCC, Cancer Surveillance Programs of Orange, Imperial, and San Diego counties; QNCR, Qatari National Cancer Registry Database; CPHG, French College of General Hospital Respiratory Physicians; NCRS, National Cancer Registration Service's; INCA, Instituto Nacional del Cancer.

Tabla 5. Series institucionales Latinoamericanas

| Autor | País | Años de estudio | Fuente de datos | Total de pacientes | Promedio de edad (años) | Hombre: Mujer | Fumadores | ADC vs. CE | EC III-IV | EGFR/ ALK |
|-------------------------------------|----------|-----------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|---------------|-----------|-----------------|-----------|------------|
| Aren, 2011 ¹⁶ | Chile | 2009-2010 | Inter-institucional (3) | 118 | 67 | NR | NR | 80% vs. 9,3% | NR | 22% |
| Vicente, 2012 ¹⁷ | Paraguay | 2001-2011 | Institución única | 85 | 59 | 4:1 | 76% | 40% vs. 12% | 71% | NR |
| Pereira, 2017 ¹⁸ | Brasil | 2000-2012 | Institución única | 790 | 64 | 2:1 | 84% | 50% vs. 39% | 72% | NR |
| Fernandez-Bussy, 2017 ¹⁹ | Chile | 2014-2015 | Institución única | 86 | 65 | 0,8:1 | NR | NR | NR | 25%/ 5,7% |
| Gejman, 2018 ²⁰ | Chile | 2010-2017 | Red de Salud | 1381 | 65 | 1:1 | NR | NR | NR | 21% |
| Da Silva Mendes, 2018 ²¹ | Brasil | 2015-2016 | Institución única | 173 | 67 | 0,8:1 | NR | ADC: 100% | NR | 23%/ 10,4% |
| Fernandez, 2018 ²² | Colombia | 2013-2016 | Institución única | 114 | 65 | 0,8:1 | 51% | 80% vs. 9,6% | 72% (IV) | 27%/ 15% |
| Ruiz, 2018 ²³ | Perú | 2010-2014 | Institución única | 993 | 63 | 0,8:1 | 20% | 89% vs. 9,8% | 89% (IV) | NR |
| Rodríguez-Lara, 2019 ²⁴ | México | 2008-2017 | Institución única | 1104 | 60,6 | 1:1 | 55,7% | 84,3% vs. 15,7% | 98,9 | NR |

Como ocurre en otras partes de mundo, el diagnóstico en fases avanzadas de la enfermedad (EC III y IV) es el más frecuente y ocurre en el 84% de los casos. La sobrevida a 5 años por EC en general coincide con lo reportado por la literatura mundial, a excepción de la del EC I que es menor (63% en nuestra serie vs 66-90% según la séptima edición de la AJCC).²⁵ Esto podría deberse a un subestadije de estos pacientes. Dada la alta frecuencia de casos avanzados, la modalidad terapéutica predominante fue el tratamiento sistémico, incluso en el EC III.

Tal como se ha reportado previamente para los pacientes peruanos con cáncer de pulmón, la frecuencia de alteraciones de *EGFR* y *ALK* en nuestro estudio es también alta y corresponde al 32,3% y 11,1%; respectivamente. Esto coincide con un estudio nacional de 122 pacientes, en el que la mutación del *EGFR* se presentó en el 39%.²⁶ Así mismo, el estudio del CLICaP reportó que la frecuencia de mutaciones de *EGFR* es 26% en la población de Latinoamérica, donde Perú muestra la mayor frecuencia de esta mutación (51,1%).⁹ Además, según un estudio retrospectivo realizado en Latinoamérica, la frecuencia promedio de rearrreglos del *ALK* es del 6,8%, donde Perú también muestra la mayor frecuencia de esta mutación (10,8%), dato similar a lo reportado por el presente estudio.²⁷

En nuestro estudio, sólo el estado funcional ECOG 2-4 y la edad mayor de 70 años resultaron significativamente asociados con un mayor riesgo de mortalidad entre los pacientes con estadio clínico IV. Con respecto a la edad, según la literatura mundial los pacientes mayores de 65 años reciben un tratamiento insuficiente o paliativo por lo que se considera como un factor de pobre pronóstico;²⁸ contrario a lo ya mencionado, un estudio peruano demostró que no había diferencias en la SG entre los pacientes mayores y menores de 70 años con cáncer de pulmón EC IV tratados con quimioterapia sistémica.²⁹ En nuestra serie, un 13% de pacientes no recibieron tratamiento y de estos el 80% eran mayores de 70 años esto podría explicar porque nuestros resultados difieren con los ya mencionados.

Otras características evaluadas tales como género, tipo histológicos, número de metástasis, y la presencia o no de mutaciones activadoras; no se relacionaron con el pronóstico. Por otro lado, el estado funcional ECOG 2-4 es un factor adverso reconocido.³⁰ Con respecto al impacto pronóstico de las mutaciones activadoras, cabe resaltar que solo en el 50% de los casos se administró tratamiento *target*, hecho que podría explicar la falta de impacto pronóstico en nuestro estudio.

En definitiva, el cáncer de pulmón en nuestros pacientes tiene una presentación diferente. La mayoría son pacientes mujeres, con adenocarcinoma, con una alta frecuencia de alteraciones mutacionales y especialmente no

fumadores. De hecho, el cáncer de pulmón en no fumadores se considera otra entidad para la que se contemplan otros factores de riesgo y otros mecanismos de carcinogénesis.³¹ Resultados similares han sido predominantemente reportados en poblaciones asiáticas con cáncer de pulmón, en las que se observa que factores como la polución, los elementos volátiles al cocinar con altas temperaturas, la presencia de arsénico en el agua y otros metales pesados, la exposición a alquitrán y hollín, la exposición al humo de tabaco de forma pasiva, se presentan con alta frecuencia. Se observa también que las mutaciones específicas en los no fumadores son a nivel del *EGFR* y a nivel de la fusión del *ALK*, mientras que la mutación en el *KRAS* es más específica de los pacientes fumadores.³²

Nuestro estudio presenta limitaciones propias de su naturaleza retrospectiva, y por lo tanto la información obtenida es susceptible a sesgos de memoria, detección y confusión por lo que se hace necesario corroborar nuestros resultados con estudios de tipo prospectivo.

En conclusión, nuestra serie demuestra que en nuestra institución el cáncer de pulmón es una enfermedad que ocurre en no fumadores, generalmente de tipo adenocarcinoma y con una alta tasa de mutaciones activadoras. Este conocimiento es fundamental para entender la epidemiología del cáncer de pulmón en nuestro país y para el desarrollo de estrategias dirigidas de prevención, diagnóstico y de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER Research Data, 9 Registries, Nov 2019 Sub (1975-2017) - Linked To County Attributes - Time Dependent (1990-2017) Income/Rurality, 1969-2017 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2019, based on the November 2018 submission. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
2. Payet E, Perez P, Poquioma E, Díaz E. Registro de cáncer de Lima Metropolitana 2010-2012 volumen 5. Lima-2016.
3. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. J Thorac Oncol. 2015 Sep;10(9):1240-1242.
4. Stephen B. Edge, Carolyn C. Compton. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. Ann Surg Oncol. 2010 Jun;17(6):1471-4.
5. Patricia M. de Groot, Carol C. Wu, Brett W. Carter, Reginald F. Munden, The epidemiology of lung cancer, Transl Lung Cancer Res 2018;7(3):220-233.
6. Danny R. Youlden, BSc, Susanna M. The International Epidemiology of Lung Cancer Geographical Distribution and Secular Trends, J Thorac Oncol. 2008;3: 819-831.
7. Ting-Yuan David, Susanna M. Cramb, Peter D. Baade, Danny R. Youlden . The International Epidemiology of Lung Cancer Latest Trend, Disparities, and Tumor Characteristic, Journal of Thoracic Oncology. 2016; 11(10):1653-1671.

8. Little AG1, Gay EG, Gaspar LE, Stewart AK. National survey of non-small cell lung cancer in the United States: epidemiology, pathology and patterns of care. *Lung Cancer*. 2007 Sep;57(3):253-60. Epub 2007 Apr 23.
9. Oscar Arrieta, MD, Andrés F. Cardona, MD, Claudio Martín, MD, Luis Más-López, MD, Luis Corrales-Rodríguez, MD, Guillermo Bramuglia, MD, Omar Castillo-Fernandez, MD et al. Updated Frequency of EGFR and KRAS Mutations in NonSmall-Cell Lung Cancer in Latin America The Latin-American Consortium for the Investigation of Lung Cancer (CLICaP), *J Thorac Oncol*. 2015;10: 838–843.
10. Alex G. Little, E. Greer Gayb, Laurie E. Gaspar. National survey of non-small cell lung cancer in the United States: Epidemiology, pathology and patterns of care. *Lung Cancer*. 2007; 57, 253-260.
11. Tomoya Kawaguchi, MD, Akihito Matsumura, MD, Shimao Fukai. Japanese Ethnicity Compared with Caucasian Ethnicity and Never-Smoking Status Are Independent Favorable Prognostic Factors for Overall Survival in Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5: 1001–1010.
12. W.H. Ibrahim, K.I. Rasul, A. Khinji, M.S. Ahmed and A. Bener. Clinical and epidemiological characteristics of lung cancer cases in Qatar. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2010; 16 (2).
13. Chrystèle Lochera, Didier Debievreb, Daniel Coëtmeurc, François Goupild. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: The KBP-CPHG studies. *Lung Cancer*. 2013; 81: 32– 38.
14. S McPhail, S Johnson, D Greenberg, M Peake and B Rous. Stage at diagnosis and early mortality from cancer in England. *British Journal of Cancer*. 2015; 112, S108–S115.
15. Guilherme Costa, Luiz Claudio Santos Thuler, Carlos Gil Ferreira. Epidemiological changes in the histological subtypes of 35,018 non-small-cell lung cancer cases in Brazil. *Lung Cancer*. 2016; 97:66–72.
16. O. Aren, C. Vogel, E. Orellana, S. Kleinmann, M. Fica, H. Cerda, C. Suarez. Non small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation in Chile. 14th World Conference on Lung Cancer. 3–7 July 2011, Amsterdam, The Netherlands. Abstract 1378.
17. Vicente A. Villalba, Romy M. Gomez, Ita Yoffe. Lung cancer, clinical presentation at the medical oncology department, clinics hospital, Asuncion National University medical school (ANUMS). *Journal of Thoracic Oncology*. 2012; 7(7), Supplement 2.
18. Juliana Pereira Franceschini, Sérgio Jamnik, Ilka Lopes Santoro. Survival in a cohort of patients with lung cancer: the role of age and gender in prognosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(6):431-436.
19. Sebastián Fernández-Bussy, Gonzalo Labarca, Yumay Pires. Análisis moleculares de EGFR, mutación de resistencia al EGFR, ALK y ROS1 en muestras obtenidas mediante PATB-USEB en Chile. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(3):163–174.
20. Roger Gejman, Sergio González, Matías Muñoz-Medel, Bruno Nervi. Prevalence of EGFR Mutations and Clinicopathological Characteristics of Chilean Lung Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20 (1), 1-4.
21. Ana Claudia da Silva Mendes de Oliveira, Antonio Vinicios Alves da Silva, Marcellson Alves. Molecular profile of non-small cell lung cancer in northeastern Brazil. *J Bras Pneumol*. 2019;45(3):e20180181.
22. Liliana Fernández, Juan Fernando Henao, Valeria Zuñiga, Luz Fernanda Sua. Clinical and Mutational Aspects of Non-small Cell Lung Cancer in a Latin American Reference Center. *Arch Bronconeumol*. 2019; 55(4): 216-217.
23. R. Ruiz, M. Galvez Nino, K. Roque Perez, and others. Epidemiology of Advanced Lung Cancer in Peru. *Journal of Thoracic Oncology*; 14(10), S875.
24. Vianey Rodríguez-Lara, Laura Alejandra Ramírez-Tirado, Feliciano Barrón. Characteristics of non-small cell lung cancer: differences by sex and hormonal status in a Mexican population. *Salud Publica Mex*. 2019; 61:265-275.
25. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11:39.
26. Luis Mas, Juan Gómez de la Torre y Claudia Barletta, Estado mutacional de los exones 19 y 21 de EGFR en adenocarcinoma de pulmón: Estudio en 122 pacientes peruanos y revisión de la evidencia de eficacia del inhibidor tirosina kinasa erlotinib. *Carcinos*. 2011; 1:52–61.
27. Oscar Arrieta, Andrés F. Cardona, Guillermo Bramuglia, Molecular Epidemiology of ALK Rearrangements in Advanced Lung Adenocarcinoma in Latin America, *Oncology*. 2019;96(4):207-216.
28. Davidoff AJ, Tang M, Seal B, Edelman MJ. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:2191-7.
29. J.M. Gutiérrez Castañeda, C. Flores, R. Ruiz Mendoza, L. Mas López. Outcome of Clinical Management of Elderly and Younger Patients with NSCLC Inside a Private Institution (Oncosalud-AUNA), *J Thorac Oncol*. 2017; 12: S2089-S2090.
30. Claribel P. Simmons, Filippos Koinis, Marie T. Fallon, Kenneth C. Fearon, Jo Bowden, et al, Prognosis in advanced lung cancer – A prospective study examining key clinicopathological factors. *Lung Cancer*. 2017; 88: 304–309.
31. Sophie Sun, Joan H. Schiller & Adi F. Gazdar. Lung cancer in never smokers a different disease, *Nature Reviews Cancer*. 2007; 7: 778–790.
32. Adi F. Gazdar and Caicun Zhou. *Lung Cancer in Never-Smokers: A Different Disease*. IASLC Thoracic Oncology (Second Edition). 2018;23-29.e3.

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/>

Características clinicopatológicas de la enfermedad de Rosai-Dorfman: Reporte de una serie de casos

Clinicopathological characteristics of Rosai-Dorfman disease: Report of a series of cases

Maria Ramos¹, Gonzalo Ziegler², Martín Falla¹, Julio Abugattas¹, Jorge Dunstan¹, Marco Velarde¹, Zulma Mendoza¹, Gustavo Sarria³, Nury León⁴, Henry Gómez⁵, José Cotrina¹

1, Departamento de Mamas, Piel y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima-Perú

2, Departamento de Cirugía de Mamas, Clínica Ricardo Palma, Lima-Perú

3, Departamento de Radioterapia, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima-Perú

4, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima-Perú

5, Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima-Perú

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD) es un tipo poco frecuente de histiocitosis sinusal caracterizada por linfadenopatía, existiendo formas sistémicas y cutáneas, solitarias o múltiples, con presentación extranodal en el 23% de los casos. Histológicamente se caracteriza por la emperipolesis. No hay consenso con respecto al tratamiento, el cual incluye observación o escisión quirúrgica en enfermedad localizada, radioterapia, corticoides sistémicos, y quimioterapia en formas sistémicas. El curso clínico es impredecible, con recurrencia variable según localización y forma de presentación. **Objetivo:** Describir las características clinicopatológicas de la ERD. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional de una serie de casos retrospectiva. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de histiocitosis, que ingresaron al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante el período 2005-2014. **Resultados:** Se identificó un total de diez casos con ERD. La ERD en mamas se vio exclusivamente en mujeres, con una edad de presentación de 46,5 años (rango, 17-69 años), debutando con tumoración palpable. Un caso tuvo localizaciones múltiples y dos de ellos presentaron recurrencia. Las dimensiones promedio fueron 3,8cm. El diagnóstico se obtuvo por escisión quirúrgica en todos los casos. La patología de las piezas describe emperipolesis en todos los casos, todas marcaron S-100 positivo, 67% fueron positivos para CD68, y 67% fueron negativas para CD1a. Todos los casos fueron tratados con escisión quirúrgica, con recurrencia en el 67% de casos, todos con resecciones locales previas. La mediana de tiempo hasta la recurrencia fue de 2 años. **Conclusiones:** La ERD tiene un gran parecido con las lesiones neoplásicas malignas, por lo que se debe considerar las características histológicas y las pruebas de inmunohistoquímica para establecer el diagnóstico. El tratamiento quirúrgico con resección local y márgenes libres ha demostrado ser el tratamiento de elección con buena respuesta en el tiempo; sin embargo, las tasas de recurrencia son altas.

Palabras clave: Enfermedad de Rosai-Dorfman, histiocitosis, emperipolesis.

ABSTRACT

Introduction: Rosai-Dorfman disease (RDD) is a rare type of sinus histiocytosis characterized by lymphadenopathy, with systemic and cutaneous forms, solitary or multiple, with extranodal presentation in 23% of cases. Histologically it is characterized by emperipolesis. There is no consensus regarding its treatment, which includes observation or surgical excision in localized disease, radiotherapy, systemic corticosteroids, and chemotherapy in systemic forms. The clinical course is unpredictable, with variable recurrence depending on location and presentation. **Objective:** To describe the clinical characteristics of the RDD. **Methods:** An observational study of a retrospective case series was performed. We review the medical records of patients diagnosed with histiocytosis, who were admitted to the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) during the period 2005-2014. **Results:** A total of ten cases with RDD were identified. RDD in breasts was seen exclusively in women, with a presentation age of 46.5 years (range, 17-69 years), debuting with a palpable tumor. One case had multiple locations and two of them had recurrence. The average dimensions were 3.25cm. The diagnosis was obtained by surgical excision in all cases. The pathology of the pieces describes emperipolesis in all cases, all of them marked S-100 positive, 67% were positive for CD68, and 67% were negative for CD1a. All cases were treated with surgical excision, with recurrence in 67% of cases, all with previous local resections. Median time to recurrence was 2 years. **Conclusions:** RDD closely resembles malignant neoplastic lesions, therefore, histological characteristics and immunohistochemical tests must be considered to establish the diagnosis. Surgical treatment with local resection and free margins has proven to be the treatment of choice with good response over time; however, recurrence rates are high.

Keywords: Rosai-Dorfman disease, histiocytosis, emperipolesis.

Autor para correspondencia:

María Laura Ramos Pérez

Departamento de Mamas, Piel y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)

Av. Angamos Este 2520-Surquillo

Lima 34-Perú

Teléfono: ++511 2016500

Email: marialau.rp@gmail.com

Recibido el 17 de septiembre de 2019

Aceptado para publicación el 15 de diciembre de 2019

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD) fue reportada inicialmente por Lampert y Lennert en 1961, pero fue reconocida con este nombre desde 1969 por Rosai y Dorfman, quienes describieron por primera vez la forma clásica de esta enfermedad.¹

La ERD es un tipo poco frecuente de histiocitosis sinusal, caracterizada por linfadenopatía masiva, existiendo también formas sistémicas y cutáneas.² Clínicamente, las lesiones cutáneas pueden ser solitarias o múltiples, con presentación extranodal en el 23% de los casos.³ Histológicamente, se caracteriza por la presencia de histiocitos con grandes núcleos redondos u ovalados que ingieren otras células (emperipolesis). En la fase tardía puede haber fibrosis y un patrón estoriforme con núcleos alargados y células entrecruzadas.²

No hay un consenso con respecto al tratamiento, este se establece según el compromiso de la enfermedad. Cuando la enfermedad está localizada, el tratamiento incluye observación o escisión quirúrgica; mientras que en las formas sistémicas, se puede administrar radioterapia, corticoides sistémicos, y quimioterapia.⁴ El curso clínico es impredecible, con recurrencia variable según la localización y forma de presentación.

La mayoría de publicaciones de la ERD a nivel mundial corresponden a reportes de casos únicos. En Perú no hay reportes previos de esta entidad en su presentación extranodal, ni de sus características clínicas; es por ello, que revisamos todos los casos presentados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante el periodo 2005-2014, encontrando un total de diez casos, con el objetivo de describir las características clínicopatológicas, tratamiento, y seguimiento de estos pacientes en nuestra institución, comparándolas con la literatura mundial.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional de una serie de casos retrospectiva. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de histiocitosis, que ingresaron al INEN entre el 1 de enero del 2005 y el 31 de diciembre del 2014.

Pacientes

Se identificó un total de 272 historias clínicas con diagnóstico de histiocitosis, de las cuales solo se seleccionaron diez casos con ERD cuyo diagnóstico fue confirmado por estudios de anatomía patológica e inmunohistoquímica (S-100, CD68, CD1a). Se excluyeron a los pacientes que no tuvieron confirmación histológica.

Obtención de datos

Los datos fueron colectados a partir de las historias

clínicas, considerándose las siguientes variables: características clínicas, radiológicas, patológicas, y de tratamiento. Todo lo obtenido se registró en una ficha de recolección de datos, manteniéndose la confidencialidad de la información.

Análisis estadístico

El análisis de las variables cuantitativas (edad de diagnóstico, tamaño del tumor) fue expresado con medidas de tendencia central y medidas de variabilidad. Las variables cualitativas (sexo, localización, método de diagnóstico, marcadores de inmunohistoquímica, tipo de cirugía, y recurrencia) se presentan utilizando frecuencias, porcentajes, medias y rangos. El tiempo de seguimiento para la recurrencia, se consideró desde la fecha de cirugía hasta la fecha de documentación de recurrencia.

RESULTADOS

La ERD fue más frecuente en mujeres (7 del total de 10 casos) con una edad de presentación de 46,5 años (rango, 17-69 años). El tiempo de detección de la enfermedad tuvo una mediana de 5 meses. El 70% de casos se presentó como tumoración palpable y el 30% restante con otras manifestaciones (principalmente con compromiso del sistema nervioso central).

En todos los casos la localización de la enfermedad fue extranodal, con la misma frecuencia en mamas, miembros inferiores y tórax (30%) (**Figura 1 y 2**). El 20% se localizó en el área de la cabeza, y tres de los casos tuvieron localizaciones múltiples (**Tabla 1**). Las dimensiones clínicas encontradas han sido múltiples, desde 0,5cm hasta 12cm, teniendo una medida promedio de 4,2cm, con una mediana de 4cm.

Se revisaron las dimensiones radiológicas de las lesiones obtenidas en estudios de imágenes (mamografía, ecografía de partes blandas o tomografía) según cada caso, obteniendo un tamaño promedio de 3,8cm (rango; 0,6-10,3cm). El diagnóstico se obtuvo por escisión quirúrgica de la lesión en el 90% de los casos y por biopsia core en el 10% restante. En dos casos se realizó biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) no contributoria, siendo necesaria la escisión quirúrgica para llegar al diagnóstico.

La anatomía patológica de las piezas operatorias describe lesiones con un tamaño promedio de 3,8cm (rango; 0,9-11cm) (**Tabla 1**). Todas las muestras analizadas presentaron emperipolesis, el 100% de las muestras fueron S-100 positivo, 40% CD68 positivo, y un 100% fueron CD1a negativo (no se analizaron 2 casos) (**Figura 3**). Simultáneamente se observó que las lesiones compatibles con la ERD fueron únicas en el 70% de casos y múltiples en el 30%.

El caso 10 nos permite ver la variabilidad de tratamiento que se puede brindar en algunos casos de esta enfermedad. Se trata de un paciente que

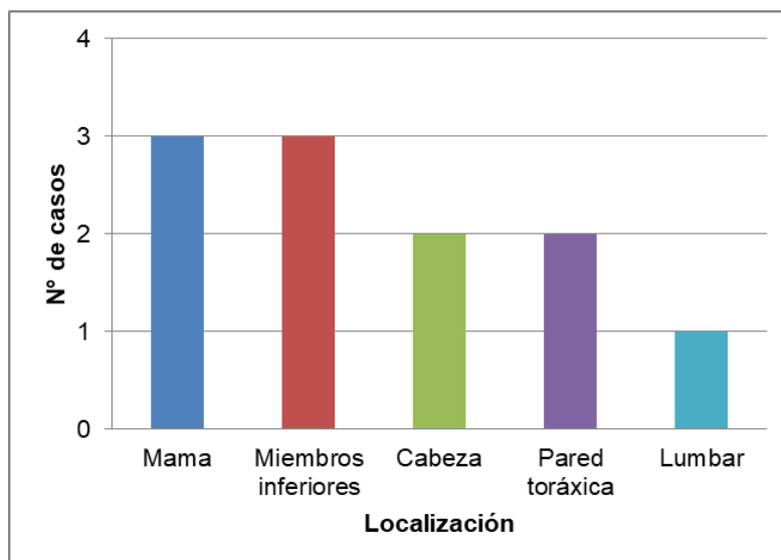


Figura 1. Localización anatómica de las lesiones de los pacientes con enfermedad de Rosai-Dorfman



Figura 2. Vistas laterales y frontal de la paciente con tumoración paraesternal descrita en el caso 6

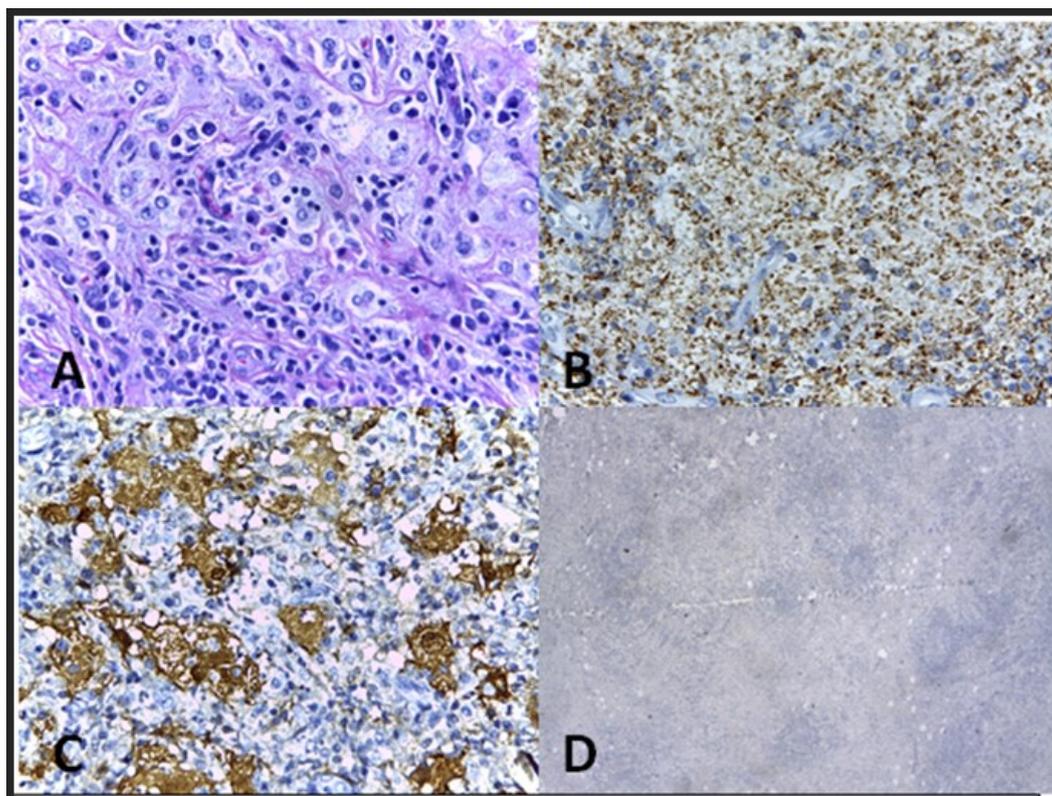


Figura 3. (A) Lesión en ERD que muestra células con citoplasma pálido, y células intactas dentro de otras células luego de ser fagocitadas, fenómeno conocido como emperipolesis (aumento 1000X; tinción H&E). (B y C) Láminas tras pruebas de inmunohistoquímica, mostrando positividad para S-100 (aumento 1000X). (D) Lámina con tinción para CD1a negativo, se observa que en toda la lámina no se ha captado sustancia y no presenta células que marquen CD1a.

ingresó con sospecha inicial de macroadenoma hipofisario, tuvo resección incompleta por infiltración parcial de nervios ópticos (junio 2015), y resultado anatomopatológico compatible con la ERD. Tres meses después, se evidenció crecimiento de la lesión, asociado a cuadro convulsivo; por lo que se inició quimioterapia con esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) y radioterapia a título paliativo en la región selar y fronto parietal a dosis de 2000cGys en 8 sesiones. Este fue el paciente con peor pronóstico de nuestra serie, debido a una evolución tórpida, por episodios de obstrucción intestinal.

Se ampliaron estudios tomográficos en el caso 10, observándose masas retroperitoneales, por lo que se procedió a biopsiarlas. A partir de esas muestras se obtuvieron los siguientes resultados anatomopatológicos: Tejido fibroconectivo con infiltrado inflamatorio crónico leve, S-100 negativo.

Sin embargo, ante la persistencia de cuadro abdominal, al paciente se le realizó laparotomía exploratoria más múltiples biopsias múltiples (enero 2016). Sus resultados fueron los siguientes: Congestión vascular, fibrosis e inflamación crónica con acúmulo focal de histiocitos, inmunohistoquímica en acúmulo histiocítico de panqueratina negativo, S-100 negativo, CD68 positivo. No se logró demostrar la presencia de ERD a ese nivel. El paciente recibió hasta 2 cursos de quimioterapia (esquema CHOP), solicitando posteriormente retorno a ciudad de origen (Marzo 2016). Está vivo hasta la fecha, sin recurrencia.

Nuestro estudio documentó recurrencia en el 40% de los casos, todos con resecciones locales previas. La mediana de tiempo hasta la recurrencia fue de 2 años. El tratamiento fue quirúrgico con resección local nuevamente, y en el caso 9 se llegó a realizar mastectomía total (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes diagnosticados con la enfermedad de Rosai-Dorfman

| Nº Caso | Edad (años) | Género | Tiempo de enfermedad (meses) | Presentación clínica | Localización* | Mayor dimensión clínica (cm) | Mayor dimensión patológica (cm) | S-100 | CD68 | CD1a | Tipo de tratamiento | Recurrenciat |
|---------|---|------------|---|-------------------------------------|--|--|--|-------------|--|-----------------------|---|----------------------------------|
| 1 | 53 | F | 3 | Tumoración palpable | Mama y muslo* | 3 | 5,6 | Positivo | Positivo | Negativo | Resección local* | Si |
| 2 | 56 | M | 6 | Tumoración palpable | Mejilla | 4 | 2,5 | Positivo | Débil | Negativo | Resección local | No |
| 3 | 45 | F | 1 | Tumoración palpable | Mama | 6 | 0,9 | Positivo | Negativo | Negativo | Tumorectomía de mama | No |
| 4 | 54 | F | 2 | Cefalea y dolor parietal | Región temporal y malar | NSR | 4,2 | Positivo | Positivo | Negativo | Craneotomía temporal + resección amplia de tumor | No |
| 5 | 48 | F | 4 | Tumoración palpable | Pared torácica | 4 | 7 | Positivo | Parcial | - | Resección local | Si |
| 6 | 19 | F | 12 | Tumoración palpable | Pared torácica | 12 | 11 | Positivo | Parcial | Negativo | Resección local amplia + reconstrucción con colgajo + injerto parcial | No |
| 7 | 17 | F | 6 | Múltiples nódulos en pierna y brazo | Muslo y brazo* | 4 | 2,4 | Positivo | Negativo | Negativo | Resección de nódulo axilar – Resección de tumor de muslo y popliteo* | Si |
| 8 | 36 | M | 72 | Tumoración recurrente | Región lumbar | 10 | 3 | Positivo | Parcial | Negativo | Resecciones locales múltiples + RT | Si |
| 9 | 69 | F | 4 | Tumoración palpable | Mama* | 6 | 4 | Positivo | Positivo | - | Tumorectomía de mama – Mastectomía total* | Si |
| 10 | 29 | M | 8 | Disminución de la agudeza visual | Hipófisis | 1 | 2,5 | Positivo | Positivo | Negativo | Craneotomía + resección amplia de tumor + QT + RT | No determinado |
| | Promedio=42,6 Mediana=46,5 Min.=17 Máx.=69 | F=7 M=3 | Promedio=11,8 Mediana=5 Min.=1 Máx.=72 | Tumoración=7 Otros=3 | Mama=3 Miembros inferiores=3 Cabeza=2 Tórax=3 | Promedio=4,2cm Mediana=4cm Min.=0,5cm Máx.=12cm | Promedio=3,8cm Mediana=3,1cm Min.=0,9cm Máx.=11cm | Positivo=10 | Positivo=4 Negativo=2 Parcial=3 Débil=1 | Negativo=8 NSR = 2 | Solo cirugía=8 Cirugía + RT=2 Cirugía + QT=1 | Si=5 No=4 No determinado=1 |

Abreviaturas: F, femenino; M, masculino; NSR, no se registra tamaño clínico; QT, quimioterapia; RT, radioterapia.

*Pacientes con más de una localización.

†Mediana del tiempo hasta la recurrencia=24 meses, min.=3, máx.=48.

DISCUSIÓN

La ERD es una entidad aún poco conocida que suele ser benigna; sin embargo, puede presentarse o progresar a una forma sistémica mucho más agresiva. Puede presentarse a cualquier edad, siendo más frecuente en adultos jóvenes con pico de incidencia a los 20,6 años.⁵⁻⁷ Existen estudios con resultados similares a los nuestros, que reportan un rango de edad de presentación entre 15 a 68 años, en este estudio de manera similar varía de 17 a 69 años.¹²

Los casos expuestos en el presente estudio son todos los casos que fueron atendidos en el INEN durante los últimos 10 años, no encontrándose otros casos reportados a nivel nacional. La población afectada tuvo presentación extranodal en todos los casos. En Latinoamérica, específicamente en Brasil, se han reportado otros casos similares, la serie más grande de ERD cutáneo con presentación extranodal tuvo 8 casos entre adultos y niños, seguidos por un periodo de 12 años.^{4,8,9}

En la literatura mundial, clínicamente 90% de estos casos se presentan como linfadenopatías dolorosas en región cervical, siendo menos frecuente la presentación extranodal (hasta 23%), con compromiso de pulmonar, genitourinario, óseo, de sistema nervioso central, orbitario, tiroideo, de mamas o piel. La presentación cutánea pura es rara, está descrita solo en 10% de los casos, es más común en mujeres de edad media, y se presenta como nódulos que pueden o no tener cambios de coloración de la piel.^{2,10-13} En referencia a lo anterior, el estudio realizado por Morkowski et al.¹⁴ en el MD Anderson Cancer Center revisó 17 casos reportados, de los cuales el 45% (7 casos) debutaron como masas palpables mientras que en nuestra serie un 70% de los casos debutó de esa forma.

En más de 30 años se han registrado 400 casos a nivel mundial, con una proporción entre varones y mujeres que varía según el estudio de 3:2 a 1,4:1, con tendencia a predominar en el género masculino. En cuanto al estudio que presentamos, se vio compromiso extraganglionar en todos los casos, presentándose con mayor frecuencia en el género femenino. Solo tuvimos 2 casos en varones, el primero localizado en partes blandas de región lumbar y el segundo en hipófisis, este último con sospecha de compromiso retroperitoneal pero no pudo ser demostrado histológicamente. Otras revisiones describen además casos en varones con compromiso mamario, compromiso de hipófisis y hombro.¹⁵⁻¹⁷

Por otro lado, Brenn et al.¹² realizaron un estudio de 22 casos de ERD cutáneo donde la mayoría de las lesiones que debutaron como nódulos cutáneos de crecimiento progresivo, con dimensiones clínicas de 1 a 9cm, cambios de coloración de la piel en 9 de sus pacientes, afectando principalmente la cara, y mostrando más de una lesión en casi el 50% de sus

casos. En nuestra serie, las dimensiones clínicas de las lesiones variaron de 0,5 a 12cm, hubo cambio de coloración de la piel en 3 casos, afectando principalmente las mamas y miembros inferiores, y mostrando más de una lesión en 30% de los pacientes.

Radiológicamente las lesiones muestran dimensiones variables, pero llama la atención que las descritas en mama suelen tener características de malignidad. El estudio de Green en el MSKCC describe 7 casos de ERD en mamas cuyos hallazgos clínico mamográficos eran sospechosos de cambios fibroquísticos o carcinoma, con tamaños variables que iban de 1 a 5cm. Otros estudios también han descrito similitud entre las lesiones mamográficas producidas por ERD y cáncer de mama, siendo compatibles con BIRADS 4.^{8,15,18} Nuestra serie mostró resultados similares en cuanto a características en las lesiones de mamas (3 casos), los cuales tuvieron sospecha de cáncer de mama por ecografía y mamografía. En cuanto a dimensiones tuvimos una variabilidad de dimensiones desde 0,5cm hasta 12cm.

Histológicamente la ERD se caracteriza por la presencia de histiocitos con grandes núcleos redondos u ovalados y abundante citoplasma eosinófilo, que llenan todo el espesor de la dermis extendiéndose al tejido subcutáneo, acompañado de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. Una característica clásica es la presencia de emperipolesis, fibrosis y en ocasiones un patrón estoriforme (núcleos alargados y células entrecruzadas); sin embargo, la emperipolesis puede verse en otras enfermedades hematológicas mieloproliferativas y linfomas, considerada como un factor importante pero no patognomónico.^{4,12} La inmunohistoquímica ayuda al diagnóstico diferencial, encontrando proteína S-100 positiva, CD1a negativa, y ausencia de gránulos de Birbeck.² De manera similar a otros estudios, en nuestra serie destacó la emperipolesis, y se vio positividad de S-100 en la totalidad de casos y negatividad de CD1a en el 100% de los casos analizados. el CD68 tuvo un resultado variable con débil positividad en algunos casos.

La rareza de ERD ha limitado el conocimiento de la elección del mejor tratamiento. En algunos casos solo se ha optado por la observación,^{9,15,19} mientras que otros casos han presentado buena respuesta a la resección quirúrgica, sobretudo aquellos con afectación cutánea y subcutánea. Sin embargo, en este último grupo se ha visto casos con recurrencia a pesar que los pacientes tuvieron resección completa. La radioterapia puede proporcionar buenos resultados, hay estudios en los que lesiones únicas recibieron radioterapia con resolución completa y sin recurrencias en un periodo de 7 años. Por otro lado, el tratamiento con quimioterapéuticos no ha sido prometedor, se han encontrado casos de pacientes tratados con metotrexate, vinblastina, 6-mercaptopurina, antraciclinas, y agentes alquilantes, con eficacia limitada y respuesta parcial.

Una serie latinoamericana de ocho casos empleó corticoides (prednisona) como primera línea de tratamiento, observándose en algunos casos respuesta parcial inicialmente y solo un caso con respuesta completa; sin embargo, este medicamento utilizado como segunda línea y asociado a otros tratamientos obtuvo mejor respuesta.⁴ Otras opciones terapéuticas documentadas son: crioterapia, isotretinoína y talidomida.¹⁹

Todos los casos que presentamos fueron a tratamiento quirúrgico, con recurrencia en cuatro de ellos. El tratamiento con radioterapia se administró en dos casos; en uno fue por recurrencia en región lumbar, sin respuesta favorable; y en otro caso, a título paliativo por compromiso a nivel central. En el último caso descrito hubo asociación a corticoides y a quimioterapia, con evolución tórpida y sospecha de compromiso sistémico. Uno de nuestros casos recibió corticoides como primera línea de tratamiento, sin obtener respuesta y mostrando crecimiento de la lesión, por lo que se le realizó tratamiento quirúrgico con resección completa. No ha mostrado recurrencia en un periodo de seguimiento de 2 años. En cuanto al punto de las recurrencias, estudios similares han reportado hasta un 30% de recurrencias en formas cutáneas, mientras que nosotros obtuvimos 40% con una mediana de tiempo de 2 años hasta la recurrencia.¹² Cabe resaltar que se ha descrito un caso de ERD diseminada con fallecimiento del paciente dos meses después de la resección.²⁰ En nuestro estudio todos los pacientes siguen vivos a la fecha.

Una de las principales limitaciones en el análisis del estudio fue que gran parte de los casos en la literatura se han realizado en poblaciones caucásicas, las cuales pueden diferir genética y clínicamente de nuestra población estudiada. Por otro lado, algunos estudios incluyen parámetros hematológicos, como hipergammaglobulinemia, anemia, neutrofilia, y elevación de la velocidad de sedimentación globular;^{2,7} algunos de estos datos no los realizamos de manera rutinaria, por lo que no pueden ser analizados o comparados en nuestro estudio.

El pronóstico de la ERD en partes blandas es excelente, muchos pacientes con lesiones aisladas en partes blandas han tenido un excelente seguimiento tras la resección quirúrgica con márgenes libres; sin embargo, algunos han desarrollado recurrencias, no se ha demostrado que la quimioterapia tenga beneficio. Hasta la fecha no existe un consenso respecto al tratamiento, se realizó una revisión de la literatura encontrándose mayormente reportes de casos, con resultados similares a los obtenidos en nuestra serie.

En conclusión, la ERD en su forma cutánea muestra predilección por el género femenino, afectando en su mayoría a pacientes de mediana edad, con presentación clínica variable, y debutando como masas palpables indoloras. Clínicamente tienen un gran parecido a las lesiones neoplásicas malignas,

lo cual ha causado un incremento en el número de casos sometidos a resecciones locales amplias o extirpaciones quirúrgicas más agresivas en algunos casos; resultando este último innecesario ya que el tratamiento quirúrgico con resección local y márgenes libres ha demostrado ser el tratamiento de elección, con una buena respuesta. Las tasas de recurrencia de esta enfermedad aún son altas, y el uso de tratamientos adyuvantes es controversial; no habiéndose demostrado beneficio hasta el momento.

BIBLIOGRAFÍA

- Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Arch Pathol* 1969;87:63-70.
- Brinster N, Liu V. *Dermatopathology*. 1.ª ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2011.
- Wu Y, Hsieh T, Kao C. A mimic of breast lymphoma: extranodal Rosai-Dorfman disease. *Am J Med Sci* 2010; 339: 282-84
- Maia R, Meiss E, Romano S, Dobbin J, Klumb C. Rosai Dorfman disease: a report of eight cases in tertiary care center. *Braz J Med Biol Res* 2015; 48(1): 6-12
- Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol* 1990; 7: 19-73
- Aster J, Pozdnyakova O, Hwang D, Kutock J. *Hematopathology: A Volume in the High Yield Pathology Series*. 1.ª ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2012.
- Ciurea A, Ciortea C, Cosarca M, Rogoian L. Breast involvement in pure cutaneous Rosai Dorfman disease: Ultrasound and Sonoelastography appearance with a review of the literature. *Ultrasound Q* 2016; 32(2): 183-186.
- Borges da Silva B, Lopes-Costa V, Gomes C. Rosai Dorfman disease of the breast mimicking cancer. *Pathol Res Pract* 2007; 203: 741-744
- Landim F, Rios H, Costa C, Feitosa R, Rocha Filho F, Costa A. Doença de Rosai-Dorfman cutânea. *An Bras Dermatol* 2009; 84 (3): 275-78
- McClain KL, Natkunam Y, Swerdlow SH. Atypical cellular disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004; 283-96.
- Chopra D, Svensson WE, Forouhi P, et al. A rare case of extranodal Rosai-Dorfman disease. *Br J Radiol*. 2006; 79(946): 117-119.
- Brenn T, Calonje E, Granter S, Leonard N, Grayson W, Fletcher W, et al. Cutaneous Rosai Dorfman Disease is a Distinct Clinical Entity. *Am J Dermatopathol* 2002; 24 (5) 385-391
- Kong YY, Kong JC, Shi DR, et al. Cutaneous rosai-dorfman disease: a clinical and histopathologic study of 25 cases in China. *Am J Surg Pathol* 2007; 31 (3): 341-350
- Morkowski J, Nguyen C, Lin P, Farr M, Abraham S, Gilcrease M. Rosai Dorfman disease confined to the breast. *Ann Diagn Pathol* 2010; 14: 81-87
- Baladandapani P, Hub Y, Kapoor K, Merriam L, Fisher P. Rosai Dorman disease presenting as multiple breast masses in an otherwise asymptomatic male patient. *Clin Radiol* 2012; (67): 393-395
- Litzner B, Subtil A, Vidal C. Combined cutaneous Rosai-Dorfman disease and localized cutaneous Langerhans cell histiocytosis within a single subcutaneous nodule. *A J Dermatopathol* 2015; (37): 936-939
- Thawerani H, Sanchez RL, Rosai J, Dorfman RF. The cutaneous manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Arch Dermatol* 1978; 114:191-7.

18. Green I, Dorfman R, Rosai J. Breast involvement by extranodal Rosai-Dorfman Disease: Report of seven cases. *Am. J. Surg. Pathol* 1997; 21 (6): 664-668
19. Goldblum J, Folpe A, Weiss S. *Soft Tissue Tumors*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunder; 2014. p. 375-77
20. Tenny S, McGinness M, Zhang D, Damjanov I, Fang F. Rosai Dorfman disease presenting as a breast mass and enlarged axillary lymph node mimicking malignancy: a case report and review of the literature. *Breast J* 2011; 24(5): 516-520.

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/>

Cirugía mamaria oncoplástica extrema

Extreme oncoplastic breast surgery

Fiorella Oré¹, María Ramos¹, Milagros Amorín¹, José Cotrina¹

1, Departamento de Mamas y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima-Perú

RESUMEN

La cirugía oncoplástica extrema (COE) está emergiendo como un nuevo concepto en cirugía de cáncer de mama, permitiendo realizar cirugía conservadora de mama (CCM) en pacientes seleccionados con tumores multicéntricos, tumores mayores a 5cm o lesiones extensas a pesar de neoadyuvancia y que tendrían indicación de mastectomía. Se presenta el caso de una mujer de 36 años con un tumor en mama derecha asociado a microcalcificaciones extensas. Recibió tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, y posteriormente se realizó una cuadrantectomía guiada por aguja Hawkins con patrón vertical, biopsia de ganglio centinela, y simetrización contralateral simultánea con patrón de doble rama. El resultado oncológico (bordes libres) y estético fue exitoso.

Palabras clave: Cáncer de mama, cirugía de mama, cirugía oncoplástica.

ABSTRACT

Extreme oncoplastic surgery is emerging as a new concept in breast cancer surgery, allowing conservative breast surgery in selected patients with multicentric tumors, tumors larger than 5cm or extensive lesions despite neoadjuvant and that would have an indication of mastectomy. We report the case of a 36-year-old woman with a tumor in the right breast associated with extensive microcalcifications, who received neoadjuvant treatment with chemotherapy and subsequently performed Hawkins needle guided quadrantectomy with vertical pattern, sentinel node biopsy, and symmetry simultaneous contralateral with double branch pattern. The oncological (free edges) and aesthetic result was successful.

Keywords: Breast cancer, breast surgery, oncoplastic surgery.

Autor para correspondencia:

Fiorella Oré Sánchez

Departamento de Mamas, Piel y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)

Av. Angamos Este 2520-Surquillo

Lima 34-Perú

Teléfono: ++511 2016500

Email: sarfiobo@gmail.com

Recibido el 17 de septiembre de 2019

Aceptado para publicación el 10 de diciembre de 2019

INTRODUCCIÓN

En la actualidad la cirugía conservadora de mama (CCM) representa el *gold standard* para el tratamiento quirúrgico de cáncer de mama temprano con similares tasas de supervivencia que la mastectomía radical. Sin embargo, hasta un 30% de las pacientes sometidas a este tipo de cirugía pueden presentar resultados estéticos poco satisfactorios.^{1,2} Es por ello que surgió la cirugía de mama oncoplástica (CMO), cirugía que permite mejorar la calidad de vida y una apariencia de la mama aceptable, mientras que al mismo tiempo no se compromete el objetivo oncológico.

Considerando lo anteriormente descrito, surge la cirugía oncoplástica extrema (COE), en la cual se usan técnicas oncoplásticas permitiendo la resección de grandes cantidades de volúmenes de mama con márgenes seguros y aceptables resultados estéticos, de tal manera que se evite así la mastectomía.²⁻⁵

A continuación, presentamos el caso de una paciente

con cáncer de mama con lesión tumoral asociada a microcalcificaciones extensas y con respuesta parcial a neoadyuvancia. Considerando su volumen de mamas, pudo realizarse cirugía oncoplástica extrema.

REPORTE DE CASO

Paciente mujer de 36 años que refiere que hace 9 meses se palpa una tumoración en mama derecha, por lo que acude a un médico particular que le realizó una ecografía de mama y una biopsia con aguja gruesa, obteniendo como diagnóstico carcinoma infiltrante.

En nuestra institución se corroboró el diagnóstico patológico (carcinoma infiltrante triple negativo de alto grado). Al examen inicial se evidenció en la mama derecha un tumor de 8cm, multilobulado, ubicado en el cuadrante superior interno (CSI), y que llegaba a la región retroareolar. No se palparon adenopatías axilares. Considerando que la paciente tenía un estado general saludable, sin

comorbilidades, con estadio clínico IIB (EC IIB) triple negativo, recibió tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.

Posterior a la neoadyuvancia, la paciente fue reevaluada para manejo quirúrgico. La resonancia de mama evidenció múltiples lesiones con realce heterogéneo en región retroareolar y en el CSI, a nivel de tercio anterior y posterior. En la mamografía se observaron calcificaciones amorfas de

distribución segmentaria asociadas a asimetría en el CSI hasta la región retroareolar (**Figura 1**).

Se decidió realizar una CCM considerando COE, para lo cual se localizó el área de microcalcificaciones con agujas Hawkins (dos: una en extremo proximal y otra distal) (**Figura 2**), mientras que el ganglio centinela fue localizado previamente con inyección Tc99 y azul patente intraoperatorio (método dual).

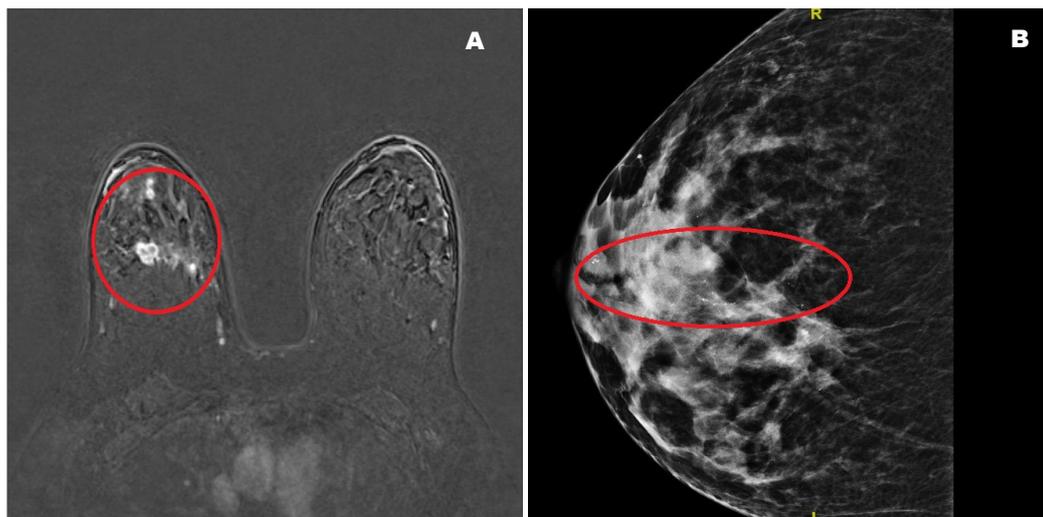


Figura 1. (A) Resonancia magnética de la mama derecha muestra lesiones con realce heterogéneo en anillo en tercio anterior (retroareolar) y posterior (CSI) en fases tempranas. (B) Mamografía de la mama derecha: proyección cráneo caudal muestra calcificaciones amorfas de distribución segmentaria asociadas a asimetría en el CSI.



Figura 2. Mamografía más localización: Se localiza las microcalcificaciones amorfas de distribución segmentaria en cuadrante superior interno de mama derecha. Se localiza aguja Hawkins con guía mamográfica digital.

Una vez localizada el área a resear, se realizó una cuadrantectomía con patrón vertical, biopsia de ganglio centinela y simetrización contralateral simultánea con patrón de doble rama. Se reseco tejido retroareolar para enviarlo a congelación por sospechosa de compromiso del mismo; siendo reportado como negativo al igual que los ganglios centinelas (0/3). Todo el espécimen fue enviado a control radiológico, que reportó inclusión de las agujas (Figura 3).

El diagnóstico histopatológico definitivo fue

carcinoma invasivo residual en un área de 10mm asociado a carcinoma *in situ* con patrón sólido y necrosis central, bordes libres (carcinoma invasivo se encuentra a 0,2mm de borde anterior), ganglios 0/4, y carga tumoral residual: II.

Dos días después de la intervención la paciente fue dada de alta, sin presentar complicaciones y satisfecha por resultado estético (Figura 4). Posterior a esto, la paciente ha recibido radioterapia externa y actualmente se encuentra con tratamiento adyuvante por enfermedad residual patológica.

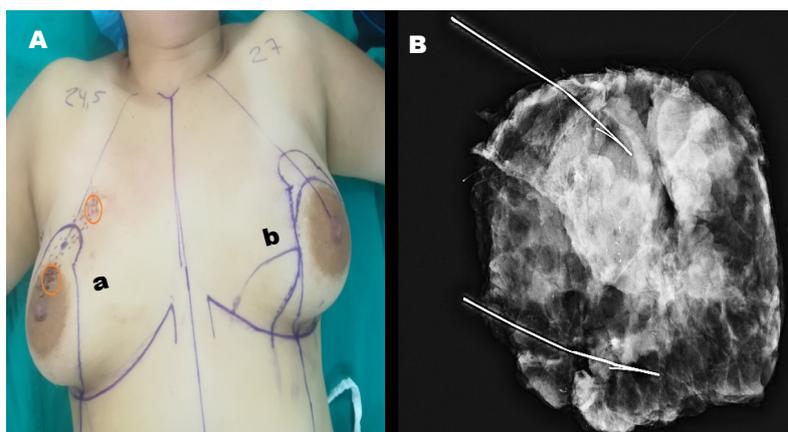


Figura 3. (A) Paciente en decúbito dorsal, con dibujo de ambos patrones realizados: a) Mama derecha: Patrón vertical, en círculos se evidencia agujas Hawkins y líneas punteadas área de microcalcificaciones residuales. b) Mama izquierda: Muestra patrón de doble rama (peso de pieza de tejido resecao aprox.: 237mg) (B) Control de pieza (mama derecha): Se evidencia microcalcificaciones entre las agujas Hawkins. Nótese amplitud de resección, considerando tejido aledaño en relación a microcalcificaciones (peso aprox. de pieza: 250mg).



Figura 4. Resultado post-operatorio un mes después de la cirugía

DISCUSIÓN

El caso presentado corresponde a una mujer joven con cáncer de mama triple negativo con indicación de recibir quimioterapia neoadyuvante por el tamaño tumoral inicial. Además, la CCM se tomó como opción para su tratamiento quirúrgico ya que ha demostrado una adecuada seguridad oncológica con una tasa de recurrencia de 2% al 23%, similar a la mastectomía.⁶ Sin embargo, la paciente tuvo una respuesta radiológica parcial a la quimioterapia; se encontraron microcalcificaciones residuales en ausencia de tumor, y debido a su ubicación (CSI y región retroareolar) las posibilidades de realizar una CCM se vieron reducidas.

A partir de ello, se consideró realizarle a la paciente una COE, la cual tiene una eficacia oncológica comparable con la CCM convencional, con márgenes quirúrgicos seguros y tasas de recurrencia similares a la CCM.¹⁰ Las situaciones en las que se puede realizar COE incluyen: (a) Tamaño del tumor >50 mm, (b) tumores multifocales y multicéntricos, (c) carcinoma ductal extenso *in situ* (DCIS), (d) componente intraductal extenso > 50mm, (e) mama previamente irradiada con un cáncer nuevo o recurrente dentro de la misma mama, (f) un carcinoma localmente avanzado con respuesta radiológica limitada o parcial a la quimioterapia neoadyuvante; como en el caso descrito, y (g) paciente con biopsia por escisión con cicatriz inapropiada.^{7,4}

A nivel mundial se ha descrito que mediante el uso de COE, las pacientes tienen una tasa de recurrencia de 1,5% a los 2 años, similar a los resultados obtenidos mediante mastectomía.⁸ En un reciente estudio donde se incluyó a 90 pacientes con tamaños tumorales promedio mayores a 5cm y peso de las piezas tumorales entre 200 y 330gr, recibieron COE y tuvieron un seguimiento de 80 meses. Se obtuvo una tasa de recurrencia de 1,1% a los 5 años y una sobrevida libre de recurrencia de 20 años, demostrando que la COE es un procedimiento seguro para pacientes con tumores voluminosos normalmente tratados con mastectomía.¹¹

Considerando que según el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 2012,¹² el cáncer de mama en Perú tiene una mayor incidencia en mujeres con una edad entre los 30 a 60 años, es de vital importancia considerar opciones quirúrgicas conservadoras como COE.

La COE es una buena alternativa a la mastectomía, considerándose como una opción quirúrgica segura

por diversos estudios al no comprometer los resultados oncológicos, ni estéticos, y lograr sobrevida libre de recurrencia similar a la mastectomía.^{1,2} Es por esta razón, que debería considerarse como una opción por los cirujanos de mama, en casos donde la CCM no logra ser una opción ideal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Franceschini G, Masetti R. Evidence based surgery to realize a successful extreme oncoplastic breast conservation. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(5):924-925
2. Pearce BCS, Fiddes RN, Paramanathan N, Chand N, et al. Extreme oncoplastic conservation is a safe new alternative to mastectomy. *Eur J Surg Oncol.*2020;46(1):71-76.
3. Koppiker CB, Noor AU, Dixit S, Busheri L, et al. Extreme Oncoplastic Surgery for Multifocal/Multicentric and Locally Advanced Breast Cancer. *Int J Breast Cancer.*2019;20.
4. Baratte A, Mathelin C, Ruffenach L, Bruant-Rodier C, Dissaux C. Oncoplastic breast surgery. *Ann Chir Plast Esthet.*2018;63(5-6):516-541
5. Habibi M, Broderick KP, Sebai ME, Jacobs LK. Oncoplastic Breast Reconstruction: Should All Patients be Considered?. *Surg Oncol Clin N Am.*2018;27(1):167-180.
6. Bertozzi N, Pesce M, Santi PL, Raposio E. Oncoplastic breast surgery: comprehensive review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*2017;21(11):2572-2585
7. Weber WP, Soysal SD, Fulco I, et al. Standardization of oncoplastic breast conserving surgery. *Eur J Oncol.*2017;43(7):1236-1243.
8. M. J. Silverstein, N. Savalia, S. Khan, and J. Ryan. Extreme oncoplasty: breast conservation for patients who need mastectomy. *The Breast Journal.*2015;15(1): 52-59.
9. S. Litière, G. Werutsky, Fentiman et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology.*2012;13(4):412-419.
10. L. Mansfield, A. Agrawal, R. I. Cutress. Oncoplastic breast conserving surgery. *Gland Surgery.*2012;2(3):158-162.
11. Belinda C.S. Pearce, et al. Extreme oncoplastic conservation is a safe new alternative to mastectomy. *European Journal of Surgical Oncology.*2020;46:71-76.
12. Payet E, Perez P, Poquioma E, Díaz E. Registro de cáncer de Lima Metropolitana 2010-2012 volumen 5. Lima-2016.

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/>

Metástasis ovárica de cáncer de mama

Ovarian metastasis from breast cancer

María Ramos¹, José Cotrina¹, Marco Velarde¹, Martín Falla¹, Fiorella Oré¹, Milagros Amorín¹, Renier Cruz², Henry Guerra²

1, Departamento de Mamas, Piel y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima-Perú
2, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima-Perú

RESUMEN

Las metástasis más frecuentes por cáncer de mama se encuentran en el hígado, pulmones y huesos; sin embargo, la afectación ovárica no es tan rara como se podría pensar, llegando a reportarse en el 30% de los casos en algunos estudios. Frecuentemente el diagnóstico es tardío, por falta de sospecha inicial. Se presenta el caso de una mujer de mediana edad que debuta con un cáncer de mama derecha, se le brindó tratamiento quirúrgico (mastectomía radical), y tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia. Posteriormente, se realizó ablación quirúrgica con ooforectomía bilateral, detectándose incidentalmente metástasis ovárica asintomática. Actualmente, la paciente está siendo tratada con anastrozol y continúa en controles.

Palabras claves: *Cáncer de mama, ovario, metástasis, neoplasia.*

ABSTRACT

The most common metastasis from breast cancer is in the liver, lungs, and bones; however, ovarian involvement is not as rare as one might think, reaching 30% of the cases in some studies. Often the diagnosis is late, due to lack of initial suspicion. We report the case of a middle-aged woman who debuts with right breast cancer, she was given surgical treatment (radical mastectomy), and adjuvant treatment with chemotherapy and radiotherapy. Subsequently, surgical ablation with bilateral oophorectomy was performed, incidentally detecting asymptomatic ovarian metastases. Currently, the patient is being treated with anastrozole and continues in controls.

Keywords: *Breast cancer, ovarian, metastases, neoplasm.*

Autor para correspondencia:

María Laura Ramos Pérez

Departamento de Mamas, Piel y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)

Av. Angamos Este 2520-Surquillo

Lima 34-Perú

Teléfono: ++511 2016500

Email: marialau.rp@gmail.com

Recibido el 17 de septiembre de 2019

Aceptado para publicación el 17 de diciembre de 2019

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres y la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial, con una incidencia de 46,3 por cada 100 000 mujeres.¹ Según el registro de cáncer de Lima Metropolitana, la población peruana presenta una incidencia de 40,9 casos de cáncer de mama por 100 000 mujeres.² El pronóstico de estas pacientes depende en gran medida de la presencia de metástasis. Menos del 10% de las mujeres con cáncer de mama presentan evidencia de metástasis al momento del diagnóstico, pero 30% podrían desarrollarla con mayor frecuencia en el hígado, pulmones y huesos, siendo menos frecuente en los ovarios.^{3,4}

La metástasis y micrometástasis ovárica han sido reportadas con una prevalencia entre 3-30% en diferentes series y en algunos casos se han encontrado como hallazgos incidentales en

ooforectomías rutinarias.⁵⁻⁷ Se ha visto que existe mayor probabilidad de compromiso ovárico secundario en los carcinomas de tipo lobulillares en comparación como los de tipo no específico.^{8,9}

A continuación, presentamos el caso de una mujer de mediana edad quien debuta con cáncer de mama derecha estadio clínico IIB de tipo luminal, que completó el tratamiento adyuvante y posteriormente en la ooforectomía bilateral se detectó incidentalmente metástasis ovárica unilateral en ovario izquierdo. Los estudios de inmunohistoquímica confirmaron origen primario de mama. Se realizó una revisión bibliográfica actualizada a propósito del caso, la cual se detalla más adelante.

REPORTE DE CASO

Paciente mujer de 43 años que ingresó con tiempo de enfermedad de 3 años, caracterizada por

tumoración palpable en mama derecha de crecimiento progresivo. Al examen físico el tumor en mama tenía 6cm, era móvil y sin compromiso de piel; no se palparon adenopatías. La mamografía y ecografía mostraron dos lesiones de 43mm y 28mm, en relación con la multicentricidad. Se halló una adenopatía de 23mm sospechosa en la axila ipsilateral, por lo que se realizó una biopsia con aguja fina con citología negativa para cáncer (Figura 1).

La biopsia core de mama dio como resultado un carcinoma mamario infiltrante de tipo no específico (NST), G2-3, con inmunohistoquímica: Receptor de estrógeno 80-100%, receptor de progesterona 50-100%, *herb-B2* negativo, y Ki-67 10%. Lo estudios de extensión fueron negativos para metástasis. Tras completar estadiaje se realizó una mastectomía total y biopsia del ganglio centinela, con resultado de ganglio positivo, completándose la disección axilar (Figura 2).

Los resultados anatomopatológicos dieron como resultado carcinoma mamario infiltrante NOS, moderadamente diferenciado, tamaño de 65mm,

bordes libres, ganglios 6/16 (macrometástasis con extensión extracapsular). Por consiguiente la paciente recibió quimioterapia (4 cursos de adriamicina-ciclofosfamida más 12 semanas de paclitaxel), luego inició tamoxifeno y recibió radioterapia a dosis total de 5000cGys en 25 sesiones.

Finalmente, previa ecografía transvaginal informada como normal, se le realizó una ooforectomía bilateral laparoscópica, con hallazgos intraoperatorios anatómicamente normales; sin embargo, el informe anatomopatológico reportó que el ovario derecho tenía quistes de inclusión y el ovario izquierdo metástasis de carcinoma mamario, con inmunohistoquímica: Receptor de estrógeno 100%, receptor de progesterona 70%, *herb-B2* dudoso, Ki-67 1%, e hibridación fluorescente *in situ* (FISH) no amplificado (Figura 3).

Actualmente, la paciente está siendo tratada con anastrozol, se le han realizado estudios genéticos para cáncer hereditario (resultados aún no disponibles), y continúa controles que han sido negativos hasta la fecha.

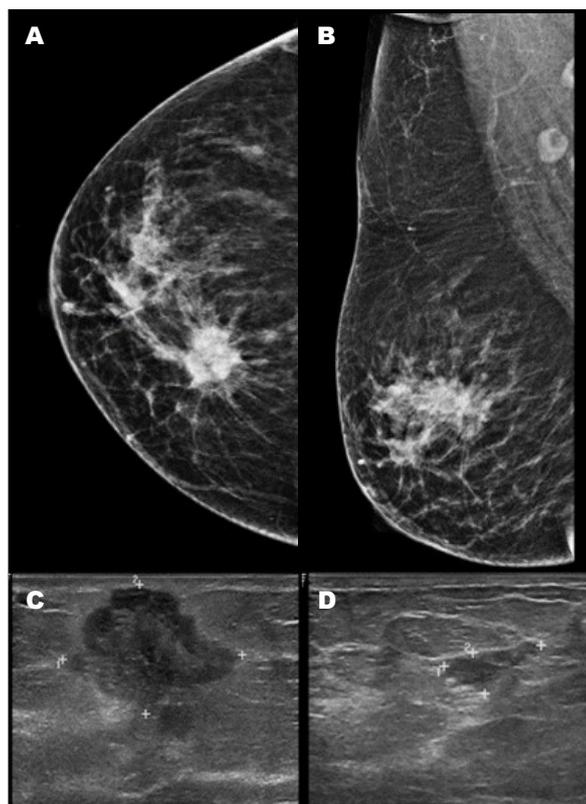


Figura 1. (A) Mamografía derecha de proyección cráneo-caudal y (B) medio lateral oblicua en las cuales se muestran dos lesiones espiculadas adyacentes en los cuadrantes superiores. (C) Ecografía muestra la lesión mayor en mama derecha, irregular, hipoecogénica. (D) Ecografía muestra ganglio axilar de 23mm, con cortical engrosada.

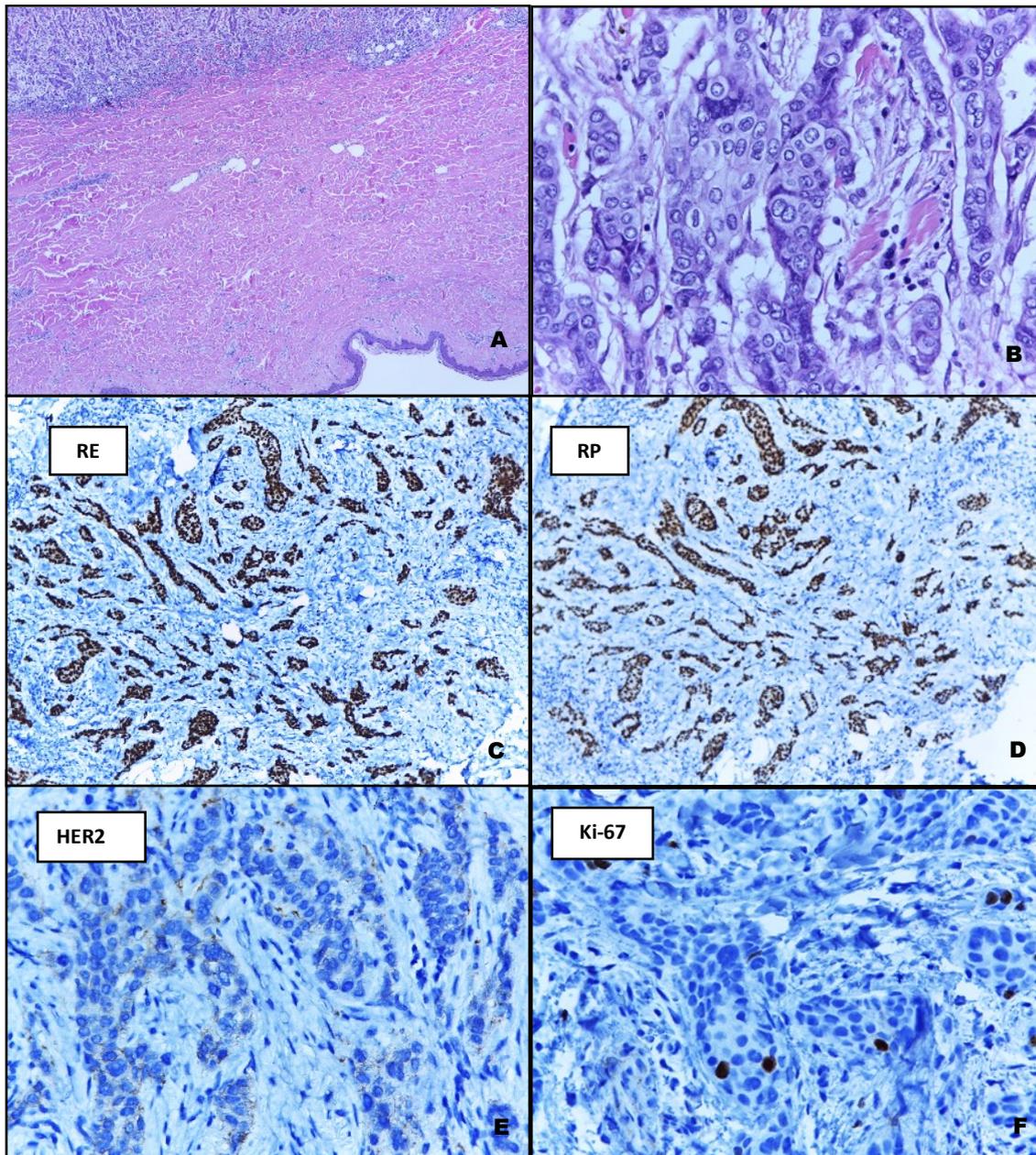


Figura 2. Carcinoma mamario infiltrante NST. (A) Imagen de la pieza mamaria en 4X, tinción H&E; se observa que la neoplasia tiene bordes expansivos, infiltra el tejido celular subcutáneo sin invadir la piel. (B) En aumento 20X, tinción H&E; se observa que la neoplasia es de aspecto epitelial, formando cordones, nidos y ocasionales estructuras glandulares de células con citoplasma amplio y núcleos prominentes, carcinoma mamario de tipo no específico. (C, D, E, F) Imágenes correspondientes a la inmunohistoquímica. Los receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP) son intensamente positivos en las células neoplásicas, mientras que el HER2 es negativo. El índice proliferativo medido con Ki-67 es de alrededor del 10%.

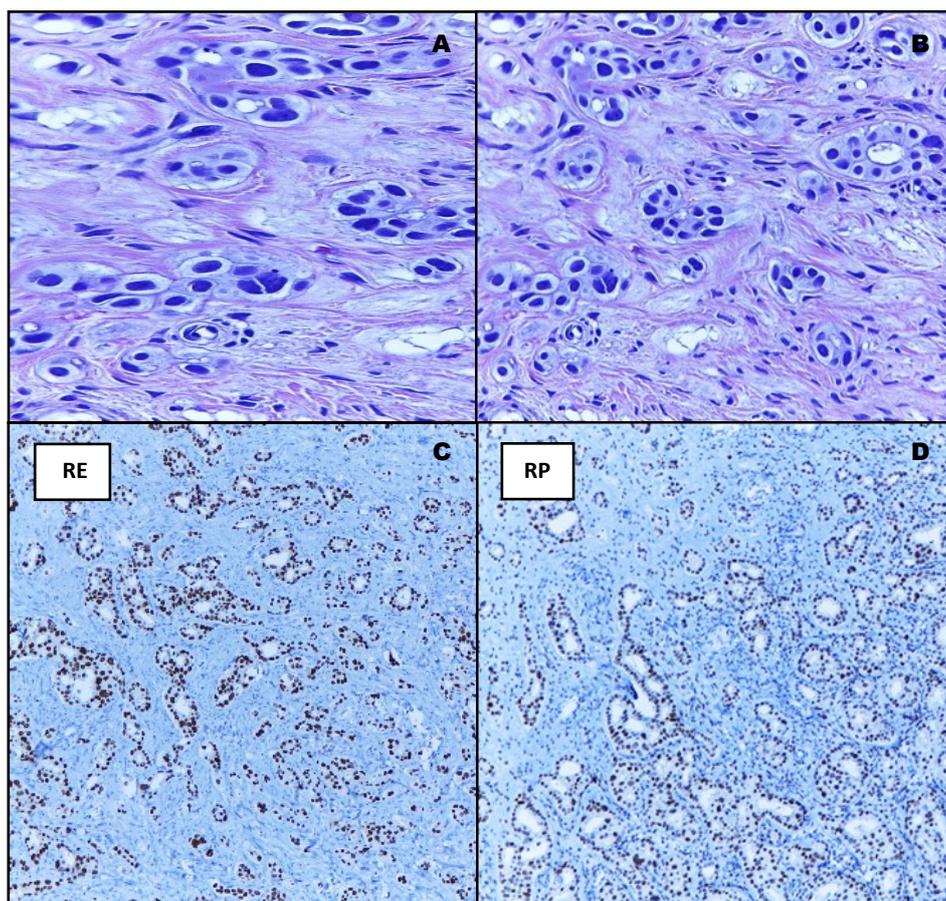


Figura 3. (A) Imagen de ovario en 4X, tinción H&E, donde se observa el estroma ovárico siendo infiltrado por una neoplasia de aspecto epiteliode. (B) A mayor aumento 20X, tinción H-E, se evidencia que dicha neoplasia forma nidos, cordones y ocasionales estructuras glandulares de células con núcleos hiper cromáticos, nucleolos y reacción desmoplásica circundante. (C,D) Imágenes correspondientes a la inmunohistoquímica, tanto los receptores de estrógenos (RE) como los de progesterona (RP) son intensamente positivos en las células neoplásicas.

DISCUSIÓN

La presencia de lesiones ováricas en pacientes con cáncer de mama plantea un desafío en el diagnóstico y la necesidad de determinar si corresponde a un origen primario o a extensión secundaria, siendo las primeras las más frecuentes. En el 2010, Bigorie et al.¹⁰ publicaron una serie retrospectiva de 29 casos de mujeres con metástasis ovárica de cáncer de mama, con edad media de presentación de 48 años; similar a lo descrito por Chabbert-Buffet et al.,⁵ los cuales reportaron un rango de presentación promedio entre 48 y 61 años. En el presente estudio, la paciente tiene 43 años, edad menor al grupo etario promedio reportado en otros trabajos.

En cuanto al tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento del cáncer de mama hasta la aparición de metástasis, las series de casos reportan aproximadamente 60 meses.^{10,11} Sin embargo, en el presente caso, la aparición de metástasis fue de 10 meses, mucho menor a lo reportado en series mayores.

En los casos que debutan con masas ováricas, existe tres veces mayor probabilidad de tumor primario de ovario que metástasis.⁸⁻¹⁰ La ecografía transvaginal y los marcadores tumorales CA 15-3 o CA-125 podrían orientar la búsqueda de enfermedad metastásica, sin ser específicas y con rendimiento no exacto.⁹ En el caso presentado, la ecografía transvaginal informada como "normal", no arrojó

ninguna sospecha sobre compromiso metastásico ovárico, tampoco se observaron masas ováricas, y no se realizaron marcadores tumorales. Los hallazgos intraoperatorios, por otra parte, tampoco arrojaron sospecha de enfermedad ovárica, llegando al diagnóstico final incidentalmente mediante el estudio anatomopatológico.

En una serie de 29 casos de Bigori et al.,¹⁰ el cáncer de mama NST se encontró en el 55% de los pacientes y el tipo lobulillar en el 43,5%. Por el contrario, en una serie de 28 casos de Pimentel et al.,¹¹ el tipo lobulillar fue de 61% frente al 25% de NST. Otros estudios han reportado que la probabilidad de aparición de lesiones ováricas secundarias es 5 veces mayor en carcinomas de tipo lobulillar invasivo frente a los de tipo ductal.⁸ Nuestra paciente tuvo confirmación histológica de cáncer de mama infiltrante NST, lo que la ubica en un grupo con menos probabilidad de presentar metástasis ovárica; además, no existió sospecha previa que pudiese orientarnos a un compromiso sistémico, tratándose al inicio como un estadio IIB.

Diversos estudios han reportado que la mayoría de las pacientes con metástasis ovárica al diagnóstico tenían un estadio de enfermedad localmente avanzado y ganglios linfáticos axilares positivos. En el 69% de los casos los tumores fueron T2 o más, con receptor de estrógeno positivo en el 79,5% de los casos, y HER2/neu positivo solo en la cuarta parte.⁸⁻¹² En el presente caso, la paciente se encontraba en un estadio avanzado (pT3pN2M0), correspondiendo a un inmunofenotipo luminal, con alta expresión de receptores hormonales y HER2 negativo. Las altas tasas de cáncer de mama con receptores hormonales positivos y el estado premenopáusico de la paciente pueden sugerir la presencia de regulación hormonal en el desarrollo de la metástasis ovárica, tal como se ha planteado en los trabajos de Lee y Hori¹³ cuando observaron metástasis ovárica en ovarios funcionales.

Las metástasis ováricas pueden ser quísticas o sólidas, sin un predominio claro de una forma sobre la otra; y la afectación ovárica es microscópica en la cuarta parte de los casos.⁸ Nosotros evidenciamos una lesión sólida y microscópica en el ovario izquierdo, que se encontró como hallazgo incidental en un procedimiento de ablación ovárica rutinaria, no existiendo hasta el momento evidencia de otras lesiones metastásicas en los estudios de extensión realizados. En la literatura, la prevalencia de metástasis ovárica en cáncer de mama varía ampliamente, del 1% en la serie de Curtin et al.¹² como hallazgo incidental, 13% en cirugía para la masa pélvica, y hasta un 25% en autopsias u ooforectomía terapéutica.^{10,12-14} Los casos se extienden durante largos períodos (de 6 a 36 años), por lo que su incidencia puede ser rara. La proporción de micrometástasis alcanzó el 46% en una serie informada por Gagnon y Tetu.⁶

Si bien el descubrimiento de metástasis ováricas

durante el diagnóstico o el seguimiento del cáncer de mama parece ser un evento relativamente frecuente, llegando hasta 30% según la literatura,³ suele ser asintomática y poco buscada, por lo que se llega a descubrir de manera tardía. El valor pronóstico de estas metástasis ováricas sigue siendo controvertido porque con frecuencia se asocian con otras ubicaciones secundarias.⁸

Con respecto a la detección de la mutación *BRCA*, esta se ha visto asociada al 10-18% de los casos con metástasis ovárica y cáncer de mama.^{10,11} En nuestra paciente, la detección de esta mutación no estuvo disponible en nuestros datos.

La resección quirúrgica de metástasis pélvicas después de la quimioterapia no ha sido muy evaluada; pero debido a las altas tasas de tumores que expresan receptores hormonales positivos, así como al aumento de pacientes premenopáusicas con cáncer de mama, se calcula que hasta el 30% de los casos podrían desarrollar metástasis. Es por ello, que se recomienda considerar la ooforectomía bilateral en estos casos, incluso si los ovarios parecen ser normales.⁸

En conclusión, la metástasis ovárica en el cáncer de mama no es un evento aislado ni tan raro como se podría suponer, se presenta hasta en el 30% de los casos, principalmente en los tipos lobulillares. La mayor parte de las pacientes afectadas presenta expresión de receptores hormonales que corresponden con los tipos luminales, en los cuales se debería considerar la ooforectomía bilateral como parte del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 68(6):394-424.
2. Payet E, Perez P, Poquioma E, Díaz E. Registro de cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y mortalidad 2010-2012, Volumen 5. Lima 2016.
3. Ernst M, Van de Poll-Franse L, Roukema J, et al. Trends in the prognosis of patients with primary metastatic breast cancer diagnosed between 1975 and 2002. *Breast.* 2007;16: 344-351.
4. Perrotin F, Marret H, Bouquin R, Fischer-Perrotin N, Lansac J, Body G. Incidence, diagnosis and prognosis of ovarian metastasis in breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil.* 2001;29:308-315.
5. Chabbert-Buffet N, Seroussi B, Chopier J, Fajac A, Antoine M, Boucher C, et al. Modalités de fonctionnement d'un centre de suivi des femmes à haut risque de cancer du sein et de l'ovaire : une expérience à l'hôpital Tenon Modalities for the functioning of a Care Center for women at high risk for breast and ovarian cancers: the French experience of Tenon Hospital. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2010;38(3):183-192.
6. Gagnon Y, Tetu B. Ovarian metastases of breast carcinoma. A clinicopathologic study of 59 cases. *Cancer.* 1989;64:892-898.
7. Bumpers HL, Hassett JM Jr, Penetrante RB, Hoover

- EL, Holyoke ED. Endocrine organ metastases in subjects with lobular carcinoma of the breast. *Arch Surg.* 1993;128:1344-1347.
8. Zoukar, O., Haddad, A., Daldoul, A., Zaid, S., Salem, A. B., Zouari, I., & Faleh, R. Métastases génitales du cancer du sein: étude de 3 cas et revue de la littérature [Genital metastases from breast cancer: study of 3 cases and literature review]. *Pan Afr Med J.* 2018; 30: 7
 9. Chompret A. Diagnostic génétique du cancer du sein et de l'ovaire héréditaire. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 2003;32 (2):101-119.
 10. Bigorie V, Morice P, Duviard P, Antoine M, Cortez A, Flejou JF, Uzan S, Darai E, Barranger E. Ovarian metastases from breast cancer: report of 29 cases. *Cancer.* 2010 Feb 15; 116 (4): 799-804
 11. Pimentel C, Becquet M, Lavoue V, Henno S, Leveque J, Ouldamer L. Ovarian Metastases from Breast Cancer: A Series of 28 Cases. *Anticancer Res.* 2016 Aug;36 (8):4195-200.
 12. Curtin JP, Barakat RR, Hoskins WJ. Ovarian disease in women with breast cancer. *Obstet Gynecol.* 1994; 84:449-452.
 13. Lee YT, Hori JM. Significance of ovarian metastasis in therapeutic oophorectomy for advanced breast cancer. *Cancer.* 1971;27:1374-1378. 16.
 14. Simpkins F, Zahurak M, Armstrong D, Grumbine F, Bristow R. Ovarian malignancy in breast cancer patients with an adnexal mass. *Obstet Gynecol.* 2005;105:507-513.

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/>

Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de mama. Lima-Perú

Clinical Practice Guideline for the diagnosis and follow-up of breast cancer. Lima-Peru

Henry Gómez¹, Karina Aliaga², Silvia Neciosup¹, Natalia Valdivieso¹, Fernando Salas¹, Bernardo Vizcarra³, Pilar Montenegro³, Cilia Faria³, Jorge Guerrero³, Jaime Ponce⁴, Martín Falla⁴, Marco Velarde⁴, Gabriela Calderon⁴, Claudio Flores⁵, Cindy Alcarraz², Alonso Diaz², Fradis Gil-Olivares², Ariel Fariñas⁶

1, Servicio de Oncología Clínica, Oncosalud-AUNA, Lima-Perú

2, Unidad de Guías de Práctica Clínica, Oncosalud-AUNA, Lima-Perú

3, Servicio de Radiología, Oncosalud-AUNA, Lima-Perú

4, Servicio de Cirugía Oncológica, Oncosalud-AUNA, Lima-Perú

5, Unidad de Estadística, Dirección Científica Académica-AUNA, Lima-Perú

6, Unidad de Radioterapia, Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez, Santiago de Chile-Chile

RESUMEN

Objetivo: Brindar recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de mama. **Metodología:** La Red de Clínicas AUNA aprobó la conformación del Grupo Elaborador de Guías de Práctica Clínica (GEG) para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica (GPC) para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de mama. Su elaboración se llevó en las siguientes fases: Elaboración de preguntas PICO, búsquedas de GPCs (GPCs ya existentes que tengan temas que respondan a las PICO, se les aplicó criterios de pre-selección y el instrumento "The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation-AGREE II"), búsqueda de revisiones sistemáticas o estudios primarios que respondan a la pregunta PICO, análisis y síntesis de la evidencia, discusión de la evidencia y formulación de recomendaciones, diseño de la GPC, revisión interna y externa. La fuerza y dirección de las recomendaciones fue discutida y consensuada durante las sesiones de panel del GEG y se utilizó el sistema "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation-GRADE" para la formulación de las recomendaciones. **Recomendaciones:** Las recomendaciones que forman parte de la GPC han sido divididas en diagnóstico, estadiaje y seguimiento. Se han dado respuesta a 13 preguntas clínicas a través de 31 recomendaciones y cinco Buenas Prácticas Clínicas. Los temas abordados han sido: Reporte correcto de biopsia; biomarcadores a analizarse en el espécimen de la biopsia; criterios inmunohistoquímicos y moleculares para la sobreexpresión del HER2; estudios por imágenes para el diagnóstico de cáncer de mama; criterios para solicitar la plataforma Oncotype; consulta genética en pacientes diagnosticados con cáncer de mama; indicaciones de ecografía, tomografía, resonancia magnética, tomografía con emisión de positrones/ tomografía computarizada (PET/TC) para el estadiaje de cáncer de mama; mejor estudio de imagen para evaluar respuesta a tratamiento; indicaciones de tomografía en el monitoreo de cáncer de mama; y frecuencia de estudios por imágenes en el seguimiento de pacientes con cáncer de mama.

Palabras claves: Cáncer de mama, guía de práctica clínica, diagnóstico, seguimiento.

ABSTRACT

Objective: To provide recommendations based on the best available scientific evidence for the diagnosis and follow-up of breast cancer. **Methodology:** The AUNA Clinic Network approved the creation of the Clinical Practice Guidelines Development Group (GEG) for elaboration of the Clinical Practice Guideline (CPG) for the diagnosis and monitoring of breast cancer. Its preparation was carried out in the following phases: Preparation of PICO questions, search for CPGs (CPGs that have topics that respond to PICOs, pre-selection criteria were applied and the instrument "The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation"-AGREE II"), search for systematic reviews or primary studies that answer the PICO question, analysis and synthesis of the evidence, discussion of the evidence and formulation of recommendations, design of the CPG, internal and external review. The strength and direction of the recommendations was discussed and agreed upon during the panel sessions of the GEG and the "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation-GRADE" system was used for the formulation of the recommendations. **Recommendations:** The recommendations that are part of the CPG have been divided into diagnosis, staging and monitoring. Thirteen clinical questions have been answered through 31 recommendations and five Good Clinical Practices. The topics addressed have been: Correct biopsy report; biomarkers to be analyzed in the biopsy specimen; immunohistochemical and molecular criteria for overexpression of HER2; imaging studies for the diagnosis of breast cancer; criteria to request the Oncotype platform; genetic consultation in patients diagnosed with breast cancer; indications of ultrasound, tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for breast cancer staging; better imaging study to evaluate response to treatment; indications of tomography in breast cancer monitoring; and frequency of imaging studies in the follow-up of patients with breast cancer.

Keywords: Breast cancer, practice guideline, diagnosis, follow-up.

Autor para correspondencia:

Karina Aliaga Llerena
Unidad de Guías de Práctica Clínica, Oncosalud-AUNA
Av. Guardia Civil 571, San Borja
Lima 41-Perú
Teléfono: ++ 511 5137900 anexo 2231
Email: kaliaga@auna.pe

Recibido el 15 de septiembre de 2019
Aceptado para publicación el 5 de diciembre de 2019

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama ocupa uno de los primeros lugares en morbi-mortalidad a nivel mundial y Latinoamérica.¹⁻⁴ En Perú, ocupa el segundo lugar en incidencia, con una tasa estandarizada por edad (ASR) de 40 casos por 100 000 habitantes y ocupa el tercer lugar en mortalidad con 10,3 casos por 100 000 habitantes.^{5,6} Su pronóstico empeora al ser diagnosticado en fases tardías; es por ello que establecer un diagnóstico temprano y un seguimiento oportuno representa un logro en los sistemas de salud en países en vías de desarrollo.⁷

En Perú, durante el año 2017 se aprobó mediante el R.M. 442-2017/MINSA el documento técnico "Plan Nacional para la Prevención y Control del Cáncer de Mama en el Perú". En este documento se hace un análisis situacional del cáncer de mama y se establecen acciones estratégicas que permitan mejorar los indicadores y lograr las metas propuestas. En ese mismo año, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación de EsSalud aprobó la Guía de Práctica Clínica (GPC) para el Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer de Mama HER 2 Positivo No Metastásico, la cual establece recomendaciones basadas en evidencia; sin embargo, al tener tres años de antigüedad, es posible que algunas de las recomendaciones hayan variado. Desafortunadamente, no se cuenta con una GPC a nivel nacional para establecer el diagnóstico y seguimiento de las pacientes con cáncer de mama.^{8,9}

Desde esta perspectiva, AUNA propuso a través del Comité de Guías de Práctica Clínica la conformación del Grupo Elaborador de Guías de Práctica Clínica (GEG) de cáncer de mama. El GEG es liderado por la Dirección Científico Académica a través de la Unidad de GPC y cuenta con la participación de un equipo multidisciplinario que permite obtener recomendaciones para la práctica clínica en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con cáncer de mama.

PREGUNTAS QUE ABARCA LA GPC

La GPC aborda 13 preguntas clínicas:

1. ¿Cuáles son los elementos morfológicos que debe incluir el reporte de la biopsia del carcinoma invasivo de la mama?
2. ¿Cuáles son los biomarcadores que se deben analizar en el espécimen de la biopsia del carcinoma invasivo de la mama?
3. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos inmunohistoquímicos y moleculares del cáncer de mama con sobreexpresión del HER2?
4. ¿Cuáles son los estudios por imágenes que deben ser utilizados para el diagnóstico de cáncer de mama?
5. ¿Cuáles son los criterios para solicitar la plataforma Oncotype Dx para el manejo del cáncer de mama temprano?
6. ¿En qué pacientes con cáncer de mama de

reciente diagnóstico se recomienda la consulta genética?

7. ¿Cuáles son las indicaciones de la ecografía en el proceso de estadiaje del cáncer de mama?
8. ¿Cuáles son las indicaciones de la tomografía en el proceso de estadiaje del cáncer de mama?
9. ¿Cuáles son las indicaciones de la resonancia magnética en el proceso de estadiaje de cáncer de mama?
10. ¿Cuáles son las indicaciones del PET/CT en el proceso de estadiaje de cáncer de mama?
11. ¿Cuál es el método de imagen para evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama?
12. ¿Cuáles son las indicaciones de la tomografía en el proceso de monitoreo del cáncer de mama?
13. ¿Cuáles son los estudios por imágenes y con qué frecuencia deben realizarse según estadios clínicos en el seguimiento de los pacientes con cáncer de mama?

METODOLOGÍA

El proceso de elaboración de la GPC fue desarrollado acorde a la normativa nacional¹⁰ y en consenso con el Comité de Guías de Prácticas Clínicas, el cual se encuentra en el documento de gestión AUNA: "Plan para la elaboración de Guías de Prácticas Clínicas adaptadas" y en la versión en extenso de la guía disponible en: <https://www.oncosalud.pe/direccion-cientifico-academica/guias-practica-clinica-auna/>

Conformación del GEG

La elaboración de la GPC fue llevada a cabo por el Grupo Elaborador de la Guía (GEG). El GEG estuvo conformado por dos equipos: El equipo metodológico de la Unidad de GPC y el equipo de médicos especialistas del área asistencial (médicos oncólogos, cirujanos oncólogos de tórax y cardiovascular, radio oncólogos, neumólogos, genetistas); además, de la participación de un biólogo genetista.

Formulación de preguntas PICO, búsqueda sistemática y evaluación AGREE II

Se seleccionó las preguntas PICO basadas en los criterios del GEG. El panel de especialistas decidió por consenso considerar la estructura final de la pregunta. Se realizó una estrategia de búsqueda sistemática de GPCs relacionadas al tópico de estudio en las bases de datos Medline (vía Pubmed) y TRIPDatabase que abarcó a todas las GPCs publicadas sin fecha de inicio hasta el 1 de octubre del 2019. Además, se realizó la búsqueda en organismos elaboradores y recopiladores de GPCs. Se evaluó la calidad metodológica siguiendo criterios de preselección ya establecidos en una primera instancia. Luego se utilizó el instrumento "The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation-AGREE II" para valorar las GPC que pasaron los criterios de preselección.¹¹⁻²⁰ (Tabla 1)

Tabla 1. Evaluación de la calidad metodológica de las GPCs de cáncer de mama usando el instrumento AGREE II

| N° | Guía de Práctica Clínica | Calidad Global (%) | ¿La recomendaría para su uso? |
|-----|---|--------------------|-------------------------------|
| 1. | Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. J Clin Oncol 36 (20):2105-2122. © 2018 by American Society of Clinical Oncology | 83 | Si, con modificaciones |
| 2. | Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early- stage invasive breast cancer: ASCO clinical practice guideline update summary. J Clin Oncol 15 (9):495-498. © 2019 by American Society of Clinical Oncology | 83 | Si, con modificaciones |
| 3. | Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. NICE guideline Published: 18 July 2018 | 83 | Si, con modificaciones |
| 4. | Clinical utility of multigene profiling assays in invasive early-stage breast CANCER CANCER CARE ONTARIO; 2018. Program in Evidence-based Care Evidence-Based. Versión 2. | 83 | Si, con modificaciones |
| 5. | Ontario Breast Cancer follow-up care clinical guidance summary. CANCER CARE ONTARIO. April 2019. Disponible en: https://www.cancercaresontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/37786 | 83 | Si, con modificaciones |
| 6. | Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019 Jun 24 | 75 | Si, con modificaciones |
| 7. | NCCN Evidence Blocks™ Breast Cancer Version 3.2019 - April 26, 2019 | 67 | Si, con modificaciones |
| 8. | NCCN Evidence Blocks™ Breast Cancer screening and diagnosis Version 1.2019 - April 26, 2019 | 67 | Si, con modificaciones |
| 9. | Appropriateness Criteria® Monitoring response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer American College of Radiology (ACR) 2017 | 67 | Si, con modificaciones |
| 10. | Appropriateness Criteria® criteria stage I breast cancer: initial workup and surveillance for local recurrence and distant metastases in asymptomatic women. American College of Radiology (ACR) 2019 | 67 | Si, con modificaciones |

Revisión, síntesis y discusión de la evidencia

Las preguntas clínicas incluidas en las GPCs originales, cuyas recomendaciones fueron fuertes (a favor o en contra) o estuvieran basadas en evidencia de calidad alta no fueron actualizadas. Para cada una de las demás preguntas priorizadas por los especialistas, se desarrolló una búsqueda sistemática de evidencias. Para el caso de preguntas respondidas por alguna GPC, en las que se hubiera introducido alguna modificación en su estructura, se consideró la adaptación de las estrategias de búsqueda, mientras que en el caso de las preguntas que no hubieran sido respondidas por ninguna GPC se procedió a hacer una búsqueda *de novo*. En todos los casos, la búsqueda de evidencias siguió un proceso por pares independientes que inició con una fase de lectura de títulos y resúmenes, seguida por una fase de lectura a texto completo de las citas potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Cualquier discrepancia fue resuelta por consenso durante las sesiones del panel.

Formulación y graduación de las recomendaciones

La formulación de las recomendaciones se llevó a cabo durante las sesiones de panel del GEG luego de la revisión y análisis de la evidencia encontrada (**Tabla 2**). Para la graduación de la recomendación (fuerza y dirección) se utilizó el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation-GRADE* que brinda cuatro criterios para graduar las recomendaciones basado en la calidad de la evidencia, balance entre beneficios y riesgos, valores y preferencias así como costes y uso de recursos: Fuerte a favor (las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se recomienda hacerlo), débil a favor (las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se sugiere hacerlo), fuerte en contra (las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. No se recomienda hacerlo), débil en contra (las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. No se sugiere hacerlo), y Buena práctica clínica (práctica recomendada, basada en la experiencia clínica o estudios no evaluados sistemáticamente por el GEG).

Incorporación de la perspectiva del paciente

A través de una encuesta, los pacientes nos brindaron su punto de vista para la realización de una GPC; este instrumento evalúa la perspectiva del paciente respecto al contenido con el que debe contar una GPC para el manejo de la neoplasia maligna que padece.

Conflictos de interés de los participantes en el GEG

Para asegurar la más alta integridad y confianza

pública en las actividades del GEG; cada uno declaró sus conflictos de interés según el Formulario para Declaración de Conflictos de Interés del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud.

Revisión Externa

La GPC fue evaluada por un oncólogo radioterapeuta y especialista en el tema. Se le solicitó que declare si tiene algún conflicto de interés para emitir opinión acerca de alguno de los temas revisados dentro de la GPC.

Actualización de la GPC

Para mantener la vigencia y la calidad de las recomendaciones, se estableció un panel permanente conformado por los coordinadores logísticos y un colaborador experto de cada área, encargados de la monitorización de la GPC en forma regular y de la actualización de búsqueda bibliográfica, así como de los cambios en la práctica clínica basada en evidencia. El GEG acordó en reunión que la actualización de la GPC será cada tres años y en un intervalo menor si durante la monitorización se identifica una nueva evidencia que cambie el estándar en la práctica clínica.

Entidad Financiadora

Este documento técnico ha sido financiado por el grupo AUNA. Los puntos de vista o intereses de la entidad financiadora no han influenciado en el contenido de la guía ni en las recomendaciones finales.

PREGUNTAS CLÍNICAS

1. Diagnóstico

Pregunta N°1: ¿Cuáles son los elementos morfológicos que debe incluir el reporte de la biopsia del carcinoma invasivo de mama?

Revisión de la evidencia e interpretación del GEG
Los elementos consignados fueron discutidos por el GEG y se llegó a la conclusión de adoptar lo establecido por el Colegio Americano de Patólogos en el Protocolo para la Examinación de Especímenes de Biopsia de Pacientes con Carcinoma Invasivo de la Mama.²¹ Además, debido a que dichos elementos morfológicos permiten estandarizar el reporte y garantizar una mejor lectura del mismo, se estableció que la fortaleza y la dirección de la recomendación sea "Fuerte a favor".

Pregunta N°2: ¿Cuáles son los biomarcadores que se deben analizar en el espécimen de la biopsia del carcinoma invasivo de la mama?

Revisión de la evidencia e interpretación del GEG
Se analizó y sintetizó la evidencia que permite priorizar los biomarcadores especificados en la tabla

de recomendaciones (**Tabla 2**) y que en este caso fueron los establecidos por el Colegio Americano de Patólogos en el Reporte de Resultados de la Evaluación de Biomarcadores en Especímenes de Biopsia de Pacientes con Carcinoma Invasivo de la Mama.²²

A su vez, se analizó el metaanálisis de Wang K. *et al.*²³ el cual cuantificó la relevancia clínica de los linfocitos infiltrantes de tumor (TILs). Un alto nivel de TILs se asoció en forma significativa con una mayor supervivencia libre de enfermedad y una mayor supervivencia global.

El GEG propuso que las cuatro recomendaciones sean consideradas con la fortaleza y la dirección de la recomendación de “Fuerte a favor”.

Pregunta N°3: ¿Cuáles son los criterios diagnósticos inmunohistoquímicos y moleculares del cáncer de mama con sobreexpresión del HER2?

Revisión de la evidencia e interpretación del GEG
El estudio prospectivo de Hanna W. *et al.*¹¹ evaluó la sobreexpresión del HER2 en muestras de tejido de cáncer de mama tanto con inmunohistoquímica como con hibridación *in situ* (ISH) para casos negativos (IHQ 0/1+). El estudio confirmó que la inmunohistoquímica es una prueba adecuada para predecir un estatus HER2 negativo en especímenes de cáncer de mama. El estudio prospectivo de Stoss O. *et al.*²⁴ evaluó las recomendaciones de la guía ASCO/CAP 2013 para la prueba del HER2 en cáncer de mama. El estudio concluyó que la combinación del conteo del número de copias del HER2 junto con el ratio HER2/CEP17 es útil para definir resultados equívocos mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH), y representa una alternativa adecuada que permite evitar o minimizar el reporte de falsos negativos.

El GEG consideró basado en la evidencia encontrada y la experiencia local que las recomendaciones emitidas de esta pregunta tengan una fortaleza y dirección de “Fuerte a favor”.

Pregunta N°4: ¿Cuáles son los estudios por imágenes que deben ser utilizados para el diagnóstico de cáncer de mama?

Revisión de la evidencia e interpretación del GEG
Mamografía: Un estudio prospectivo randomizado evaluó el efecto a largo plazo de la mamografía de *screening* en la mortalidad por cáncer de mama. La conclusión del estudio fue que el *screening* con mamografía muestra una disminución significativa [RR 0.69 (IC 95% 0,56-0,84)] de la mortalidad específica por cáncer de mama.²⁵

Mamografía digital con tomosíntesis: Un estudio prospectivo tuvo por objetivo evaluar comparativamente la tasa de detección de cáncer, tasa de falsos positivos, valor predictivo positivo de la mamografía digital vs. la mamografía digital con tomosíntesis. La conclusión del estudio fue que la

mamografía con tomosíntesis para el *screening* del cáncer de mama resulta en una tasa significativamente elevada (incremento del 40%, ajustado por lector; $p < 0,001$) en la detección de cáncer.²⁶

Ecografía: Una revisión sistemática tuvo como objetivo evaluar en forma comparativa los beneficios y las fortalezas de mamografía asociada a la ecografía de mama vs. solo la mamografía en el *screening* de cáncer de mama. La conclusión de esta revisión sistemática fue que la evidencia disponible no justifica el uso rutinario de la ecografía como método adjunto a la mamografía para el *screening* del cáncer de mama. Debe limitarse el uso de la ecografía a mujeres con mamas densas, para quienes la precisión de la ecografía es baja o para propósito diagnóstico.²⁷

Resonancia magnética nuclear: Un estudio retrospectivo tuvo por objetivo identificar las características típicas por resonancia magnética nuclear (RMN) del carcinoma de mama inflamatorio (1-4%) comparado con el carcinoma localmente avanzado no avanzado. La conclusión de este estudio fue que el carcinoma inflamatorio de la mama representa una entidad biológica con características típicas por resonancia.²⁸

Las cuatro recomendaciones que responden a esta pregunta fueron basadas en las evidencias antes revisadas y a criterio del GEG. Durante el panel se estableció que en todos los casos la fortaleza y dirección de la recomendación sea “Fuerte a favor”.

Pregunta N°5: ¿Cuáles son los criterios para solicitar la plataforma Oncotype Dx para el manejo del cáncer de mama temprano?

Revisión de la evidencia e interpretación del GEG
Oncotype Dx es la plataforma genómica más estudiada para predecir el beneficio de la quimioterapia en pacientes con tumores de puntuación de recurrencia (SR, por sus siglas en inglés) de alto riesgo,²⁹ los estudios de Paik *et al.*^{30,31} en 2004 y 2006 validaron el SR como método de cuantificación de la probabilidad de recurrencia y de predicción del beneficio de la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama temprano sin compromiso ganglionar tratados con tamoxifeno en forma adyuvante. Por otro lado, los estudios referidos a Oncotype Dx como guía para la decisión de tratamiento adyuvante, han mostrado que puede cambiar el manejo en 22% a 52% de los casos.¹⁴ Las GPCs recomiendan realizar el estudio de Oncotype Dx en pacientes con cáncer de mama temprano con expresión de receptores hormonales, HER2 negativo sin compromiso ganglionar o ganglionar microscópico; sin embargo, no delimitan otras características relacionadas con la enfermedad o con el paciente; los expertos consideraron apropiado coger los criterios de inclusión del estudio TAYLOR presentadas en el protocolo de investigación;³² sin embargo, no tiene restricción según la edad.

Basado en ello para esta pregunta se estableció una recomendación “Fuerte a favor” y dos “Buena

práctica clínica”.

Pregunta N°6: ¿En qué pacientes con cáncer de mama de reciente diagnóstico se recomienda la consulta genética?

Revisión de la evidencia e interpretación del GEG

Una revisión sistemática tuvo por objetivo actualizar las recomendaciones sobre los beneficios de la evaluación de riesgo, consulta genética y la evaluación de mutación del *BRCA1/2* en mujeres con cáncer. Se incluyeron 103 estudios (110 artículos, n=92712). Ningún estudio evaluó la eficacia de la evaluación de riesgo genético, consulta genética y el test genético en la reducción de la incidencia y mortalidad de cáncer relacionado a mutación del *BRCA1/2*. Veintiocho estudios indicaron que la consulta genética se asoció con reducción de la ansiedad, preocupación y depresión por cáncer de mama e incremento de la comprensión del riesgo de cáncer. Veinte estudios mostraron que la preocupación y ansiedad en pacientes con cáncer de mama fueron mayores luego de la evaluación genética en mujeres con resultados positivos; la conciencia sobre el riesgo alto fue mayor luego de la evaluación genética.³³

Con respecto a esta evidencia se propuso una recomendación “Fuerte a favor” siguiendo criterios específicos de la guía NCCN de Cáncer de Mama, y una “Buena práctica clínica”.

2. Estadíaje

Pregunta N°7: ¿Cuáles son las indicaciones de la ecografía en el proceso de estadíaje del cáncer de mama?

Revisión de la evidencia e interpretación del GEG

La revisión sistemática de Alvarez *et al.*³⁴ evaluó la precisión de la ecografía y de la biopsia guiada por ecografía en el diagnóstico preoperatorio de metástasis ganglionar axilar en pacientes con carcinoma de mama. Los autores concluyeron que la ecografía axilar es moderadamente sensible y altamente específica para el diagnóstico de metástasis ganglionar axilar. La biopsia guiada por ecografía de las adenopatías sospechosas incrementa la especificidad incluso hasta el 100%. Ello permitió al GEG emitir una recomendación “Fuerte a favor”.

Pregunta N°8: ¿Cuáles son las indicaciones de la tomografía en el proceso de estadíaje del cáncer de mama?

Revisión de la evidencia e interpretación del GEG

El estudio de Barrett T. *et al.*³⁵ evaluó el estadíaje radiológico basal así como la probabilidad de detectar metástasis en pacientes asintomáticas con cáncer de mama de reciente diagnóstico. El estudio concluyó que la alta especificidad de la tomografía de tórax, abdomen y pelvis permite recomendarla como la modalidad de imagen de elección para el estadíaje del cáncer de mama avanzado. Con esta

evidencia el GEG consideró emitir una recomendación “Fuerte a favor” y una “Buena práctica clínica”.

Pregunta N°9: ¿Cuáles son las indicaciones de la resonancia magnética en el proceso de estadíaje del cáncer de mama?

Revisión de la evidencia e interpretación del GEG

El estudio prospectivo de Schelfout K. *et al.*³⁶ tuvo como objetivo analizar el valor de la RMN de mama preoperatoria en el estadíaje local. La detección de enfermedad multifocal y multicéntrica mediante RMN fue de 96% y 95%, respectivamente. La detección del cáncer bilateral fue de 100% para la RMN. El estudio retrospectivo de Gutierrez R. *et al.*³⁷ reclutó 570 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama que fueron sometidas a RMN. A todas las pacientes se les realizó mamografía previa a la RMN. Los autores concluyeron que la RMN de mama detecta cáncer oculto con un “yield” promedio adicional de 12% y un alto valor predictivo positivo (VPP) de 44%. El estudio retrospectivo de Debal M. *et al.*³⁸ evaluó la influencia de la RMN de mama preoperatoria en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama. El estudio demostró que las pacientes premenopáusicas con alta densidad mamaria así como las pacientes con histología lobulillar se beneficiaron de la RMN preoperatoria. Con esta evidencia el GEG consideró emitir una recomendación “Fuerte a favor” y una “Buena práctica clínica”.

Pregunta N°10: ¿Cuáles son las indicaciones del PET/CT en el proceso de estadíaje del cáncer de mama?

Resumen de la evidencia e interpretación del GEG

El estudio de Robertson I. *et al.*³⁹ es una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar el rol del PET/CT en el estadíaje de la axila de pacientes con cáncer de mama. Se concluyó que aunque el PET/CT positivo para metástasis ganglionares axilares sea un buen predictor de enfermedad a nivel axilar y que su correlación con la biopsia del ganglio centinela sea buena, la relativa pobre sensibilidad (60%) debe ser considerada para la planificación del tratamiento. Sin embargo, el metaanálisis de Hong S. *et al.*⁴⁰ evaluó el valor del PET/CT con 18-Fluorodesoxiglucosa en el diagnóstico de metástasis a distancia de las pacientes con cáncer de mama. Los autores concluyeron que a comparación de las imágenes convencionales, el PET/CT con 18-Fluorodesoxiglucosa tiene una mayor sensibilidad para el diagnóstico de metástasis a distancia en pacientes con cáncer de mama. Tomando en cuenta ambos estudios se establecieron dos recomendaciones “Fuerte a favor” para responder a la pregunta.

3. Monitoreo

Pregunta N°11: ¿Cuáles es el método de imagen para evaluar la respuesta al tratamiento

neoadyuvante en el cáncer de mama?

Revisión de la evidencia e interpretación del GEG

Resonancia magnética nuclear: Un estudio prospectivo no randomizado tuvo como objetivo evaluar de qué manera el estatus de los biomarcadores moleculares del cáncer de mama, incluyendo el HER2, los receptores hormonales, y el marcador de proliferación Ki-67, afecta su diagnóstico mediante resonancia magnética. Los autores concluyeron que la precisión diagnóstica de la RMN es mayor en el cáncer de mama agresivo y que cuando la RMN es utilizada para en el pre-quirúrgico, debe evaluarse con cuidado a los pacientes con cáncer de mama hormona-receptor positivo y HER2 negativo.⁴¹

Ecografía: Un estudio retrospectivo evaluó a pacientes con cáncer de mama con ganglios clínicamente positivos, que fueron tratadas con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía.⁴² La academia americana de radiología menciona que la ecografía es la segunda modalidad más importante para evaluar el tamaño del tumor primario previo a la quimioterapia neoadyuvante y con mayor precisión que la mamografía o el examen clínico. Luego del tratamiento neoadyuvante, la ecografía es confiable para determinar el tamaño del tumor, especialmente cuando el tamaño del tumor residual es mayor de 7 mm.⁴³⁻⁴⁵ En un estudio, la ecografía predijo el tamaño del tumor residual con una precisión de 59,6% a 80% comparado con 31,7%-71%.⁴⁴⁻⁴⁶ Respecto a la evaluación de la enfermedad residual a nivel axilar, la ecografía tiene una sensibilidad de 69,8%. Un estudio que incluyó 150 pacientes con enfermedad ganglionar positiva mostró que la normalización nodal morfológica después de completado la quimioterapia neoadyuvante se correlacionó con altas tasas de respuesta patológica completa.⁴⁷

Mamografía con contraste: Un estudio prospectivo tuvo como objetivo evaluar la factibilidad de la mamografía espectral con contraste en la evaluación del tamaño residual en la mama después del tratamiento neoadyuvante. Se concluyó que la mamografía espectral con contraste es un examen confiable para la medición del tamaño residual después del tratamiento neoadyuvante, mostrando una buena correlación con los hallazgos patológicos.⁴⁸

Con esta evidencia se emitieron tres recomendaciones con graduación "Fuerte a favor".

Pregunta N°12: ¿Cuáles son las indicaciones de la tomografía en el proceso de seguimiento del cáncer de mama?

Revisión de la evidencia e interpretación del GEG

Recomendaciones adaptadas de la guía de práctica clínica NCCN de Cáncer de Mama versión 3.2019.

No existen estudios que evalúen el uso y la frecuencia de la TEM en la evaluación de la respuesta a la quimioterapia en el set metastásico. A partir de ello, se establecieron dos recomendaciones "Fuertes a favor".

4. Seguimiento

Pregunta N°13: ¿Cuáles son los estudios por imágenes y con qué frecuencia deben realizarse según estadios clínicos en el seguimiento de los pacientes con cáncer de mama?

Revisión de la evidencia e interpretación del GEG

Mamografía con tomosíntesis en seguimiento: Un estudio retrospectivo comparativo tuvo por objetivo comparar resultados obtenidos en el "recall rate" (porcentaje de mamografías de despistaje para las cuales es requerida una evaluación adicional) y el rango de detección de cáncer de la mamografía digital con tomosíntesis digital de la mamografía digital en pacientes en seguimiento con cáncer de mama. La conclusión de este estudio fue que la modalidad de imagen combinada es útil para el seguimiento de pacientes con cáncer de mama y ha mostrado tener alta precisión diagnóstica comparada con solo la mamografía digital.⁴⁹

Frecuencia de la mamografía: Respecto a la frecuencia de la mamografía durante el seguimiento, se encontró un estudio retrospectivo que comparó los hallazgos de recurrencia luego del seguimiento mediante mamografía anual y luego del seguimiento mediante mamografía semianual, en pacientes con cáncer de mama tratadas mediante cirugía de conservación. El estudio concluyó que, luego de la cirugía conservadora de mama, las recurrencias asintomáticas son detectadas en un estadio significativamente más temprano con la mamografía semianual que con la mamografía anual. Asimismo, existe evidencia indirecta que sugiere que las pacientes con seguimiento mediante mamografía semianual presentan un beneficio en sobrevida a comparación de las pacientes con seguimiento mediante mamografía anual. Sin embargo, GEG para esta versión de la GPC decidió mantener la recomendación como anual debido a que el diseño del estudio fue retrospectivo y que los desenlaces que se evaluaron no han valorado posibles eventos adversos que sean detectados a través de ensayos clínicos.⁵⁰

Resonancia magnética nuclear: Una revisión sistemática recopiló todas las guías referidas al seguimiento con imágenes después del tratamiento curativo en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. La RMN de mama como seguimiento no fue recomendada en el 88,9% (16/18) de los cuerpos de evidencia publicados, aunque el 33,3% (6/18) especificaron subgrupos para el seguimiento sistemático con RMN.⁵¹

Tabla 2. Recomendaciones formuladas por el GEG con fuerza y dirección de la recomendación

| RECOMENDACIÓN | Fuerza y dirección |
|---|--------------------|
| 1. DIAGNÓSTICO | |
| PREGUNTA N°1: ¿CUÁLES SON LOS ELEMENTOS MORFOLÓGICOS QUE DEBE INCLUIR EL REPORTE DE BIOPSIA DEL CARCINOMA INVASIVO DE LA MAMA? | |
| <p>Recomendación N° 1: Se recomienda consignar en el reporte de biopsia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Procedimiento (tipo de biopsia) - Lateralidad - Ubicación del tumor - Tipo histológico - Grado histológico (según la clasificación histológica de Nottingham, que incluye: diferenciación glandular/tubular, pleomorfismo nuclear, índice mitótico) - Carcinoma ductal in situ (determinar su presencia o no, incluyendo: patrón de arquitectura, grado nuclear, necrosis) - Invasión linfovascular - Microcalcificaciones | Fuerte a favor |
| PREGUNTA N°2: ¿CUÁLES SON LOS BIOMARCADORES QUE SE DEBEN ANALIZAR EN EL ESPÉCIMEN DE BIOPSIA DEL CARCINOMA INVASIVO DE LA MAMA? | |
| <p>Recomendación N° 1: Se deben analizar los siguientes biomarcadores por inmunohistoquímica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Receptor de estrógeno (RE) - Receptor de progesterona (RP) - Ki-67 | Fuerte a favor |
| <p>Recomendación N° 2: Se debe evaluar el estatus HER2 mediante IHQ y FISH.</p> | Fuerte a favor |
| <p>Recomendación N° 3: Se recomienda emplear la puntuación Allred o el índice H para cuantificar los hallazgos inmunohistoquímicos del RE y del RP.</p> | Fuerte a favor |
| <p>Recomendación N° 4: Se recomienda realizar la cuantificación de los TILs, la cual tiene valor pronóstico.</p> | Fuerte a favor |
| PREGUNTA N°3: ¿CUÁLES SON LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS INMUNOHISTOQUÍMICOS Y MOLECULARES DEL CÁNCER DE MAMA CON SOBREENPRESIÓN DEL HER2? | |
| <p>Recomendación N° 1: El cáncer de mama se considera HER2 positivo cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El resultado de la IHQ para HER2 es 3+I - El FISH presenta un ratio HER2/CEP17 ≥ 2 con ≥ 4 señales HER2 por célula - El resultado de la IHQ para HER2 es 2+II y el ratio HER2/CEP17 es < 2 con ≥ 6 señales HER2 por célula | Fuerte a favor |
| <p>Recomendación N° 2: El cáncer de mama se considera HER2 negativo cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El resultado de la IHQ para HER2 es 0III ó 1+III - El FISH presenta un ratio HER2/CEP17 < 2 con < 4 señales HER2 por célula - El resultado de la IHQ para HER2 es 2+II y el ratio HER2/CEP17 es ≥ 2 con < 4 señales HER2 por célula - El resultado de la IHQ para HER2 es 2+II y el ratio HER2/CEP17 es < 2 con ≥ 4 y < 6 señales HER2 por célula | Fuerte a favor |
| <p>Recomendación N° 3: Si el resultado de la evaluación del HER2 por IHQ es 2+II se considera equívoco y debe ser confirmado mediante FISH en el mismo espécimen, o se debe realizar una nueva evaluación para HER2 (en un nuevo espécimen) que incluya IHQ o FISH.</p> | Fuerte a favor |
| <p>Recomendación N° 4: Si el resultado inicial del HER2 en la biopsia core es negativo, una nueva prueba para HER2 se puede realizar en la pieza quirúrgica si se presenta alguno de los siguientes hallazgos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumor grado 3 - El componente tumoral invasivo en la biopsia core es pequeño - La pieza quirúrgica contiene carcinoma de alto grado que es morfológicamente distinto de aquel de la biopsia core - El resultado del HER2 en la biopsia core es equívoco luego de realizar tanto la IHQ como el FISH - Existen dudas respecto al procesamiento correcto de la muestra de biopsia core. | Fuerte a favor |
| <p>Recomendación N° 5: Si el resultado inicial en la biopsia core fue HER2 negativo, no se debe realizar una prueba para HER2 en la pieza quirúrgica si se presentan los siguientes hallazgos histopatológicos:</p> <p>Carcinoma grado 1 de los siguientes tipos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma ductal o lobulillar infiltrante, RE y RP positivos - Patrón tubular (90% puro como mínimo) - Patrón mucinoso (90% puro como mínimo) - Patrón cribiforme (90% puro como mínimo) - Carcinoma adenoide quístico (90% puro) y frecuentemente triple negativo | Fuerte a favor |
| <p>Recomendación N° 6: Si el resultado inicial en la biopsia core fue HER2 positivo, se debe realizar una nueva prueba para HER2 en la pieza quirúrgica si se presentan los siguientes hallazgos histopatológicos:</p> <p>Carcinoma grado 1 de los siguientes tipos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma ductal o lobulillar infiltrante, RE y RP positivos - Patrón tubular (90% puro como mínimo) - Patrón mucinoso (90% puro como mínimo) - Patrón cribiforme (90% puro como mínimo) - Carcinoma adenoide quístico (90% puro) y frecuentemente triple negativo | Fuerte a favor |

Tabla 2 (continuación). Recomendaciones formuladas por el GEG con fuerza y dirección de la recomendación

| RECOMENDACIÓN | Fuerza y dirección |
|--|------------------------|
| PREGUNTA N°4: ¿CUÁLES SON LOS ESTUDIOS POR IMÁGENES QUE DEBEN SER UTILIZADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA? | |
| Recomendación N° 1: En mujeres asintomáticas con sospecha de cáncer de mama por tamizaje, se recomienda mamografía; y en pacientes con mamas densas o menores de 30 años, se recomienda mamografía con tomosíntesis. | Fuerte a favor |
| Recomendación N° 2: En mujeres asintomáticas con sospecha de cáncer de mama por tamizaje*, se recomienda ecografía mamaria de acuerdo a criterio clínico (Ej. adenopatía axilar). | Fuerte a favor |
| Recomendación N° 3: En mujeres < 40 años con masa palpable en mama, se recomienda ecografía mamaria; y de acuerdo a los hallazgos se debe realizar mamografía. | Fuerte a favor |
| Recomendación N° 4: La RMN de mama como método diagnóstico solo se recomienda en los casos de cáncer de mama inflamatorio, ante la presencia secreción sospechosa por el pezón o cuando la mamografía y la ecografía no son concluyentes. | Fuerte a favor |
| PREGUNTA N°5: ¿CUÁLES SON LOS CRITERIOS PARA SOLICITAR LA PLATAFORMA ONCOTYPE DX PARA EL MANEJO DEL CÁNCER DE MAMA TEMPRANO? | |
| Recomendación N° 1: En pacientes con cáncer de mama invasivo temprano con receptores hormonales positivos, HER2 negativo con las siguientes características: - Mayor de 18 años que esté de acuerdo con la realización de la prueba. - Receptores hormonales positivos de acuerdo a lo establecido por el colegio americano de patólogos ($\geq 1\%$). - Tamaño tumoral 1,1-5 cm componente invasivo o >0,5m componente invasivo y criterio histológico desfavorable: grado histológico o nuclear intermedio o alto o invasión linfovascular. - Ganglios negativos o enfermedad ganglionar micrometastásica. | Fuerte a favor |
| Se recomienda, realizar ONCOTYPE Dx para dirigir el tratamiento adyuvante. | |
| Realizar evaluación geriátrica en pacientes > 70 años, considerando la posibilidad de quimioterapia en caso de un resultado de riesgo. | Buena práctica clínica |
| En pacientes que no aceptarían tratamiento quimioterapia en caso de contar con un resultado de alto riesgo, no supeditar el inicio del tratamiento hormonal al resultado del ONCOTYPE Dx. | Buena práctica clínica |
| PREGUNTA N°6: ¿EN QUÉ PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA DE RECIENTE DIAGNÓSTICO SE RECOMIENDA LA CONSULTA GENÉTICA? | |
| Recomendación N° 1: Se recomienda consulta genética en pacientes con cáncer de mama invasivo de cualquier edad con cualquiera de los siguientes criterios, adaptados del NCCN: - Con al menos un familiar con cáncer de ovario, páncreas, próstata metastásico, o mama, con edad de diagnóstico ≤ 50 años o próstata de alto grado (score de gleason ≥ 7); o al menos 2 familiares con cáncer de mama a cualquier edad. - Cáncer de mama con edad de diagnóstico ≤ 50 años. - Cáncer de mama triple negativo con edad de diagnóstico ≤ 60 años. - Segundo cáncer de mama primario. - Ascendencia judía Ashkenazi. | Fuerte a favor |
| Considerar la consulta genética para la evaluación de la presencia de mutaciones o alteraciones genéticas pronósticos y/o predictivas para el manejo integral del paciente con cáncer de mama. | Buena práctica clínica |
| 2. ESTADIAJE | |
| PREGUNTA N°7: ¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES DE LA ECOGRAFÍA EN EL PROCESO DE ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA? | |
| Recomendación N° 1: Se recomienda ecografía en la mama y axila como parte del estadiaje inicial para la identificación de enfermedad multifocal y de adenopatías axilares metastásicas. | Fuerte a favor |
| PREGUNTA N° 8: ¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES DE LA TOMOGRAFÍA EN EL PROCESO DE ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA? | |
| Recomendación N° 1: Se recomienda TEM de tórax, abdomen y pelvis con contraste en los siguientes casos: - Presencia de signos, síntomas o valores de laboratorio (elevación de la fosfatasa alcalina, hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia) que sugieran la presencia de enfermedad metastásica. - Adenopatías axilares clínicamente positivas. - Tumores grandes (≥ 5 cm). - Biología tumoral agresiva (fenotipo triple negativo o con sobreexpresión de HER2). | Fuerte a favor |
| En cáncer de mama avanzado (localmente avanzado y metastásico), no se recomienda TEM de cerebro en forma rutinaria para pacientes asintomáticas. | Buena práctica clínica |

Tabla 2 (continuación). Recomendaciones formuladas por el GEG con fuerza y dirección de la recomendación

| RECOMENDACIÓN | Fuerza y dirección |
|---|---|
| PREGUNTA N° 9: ¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL PROCESO DE ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA? | |
| <p>Recomendación N° 1: Se recomienda RMN de mama bilateral en los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si existe discrepancia en relación a la extensión de la enfermedad con respecto al examen clínico, la mamografía y la ecografía. - Para definir la extensión a nivel local y la presencia de enfermedad multifocal o multicéntrica. - Si la densidad de la mama impide una evaluación mamográfica precisa. - En pacientes con carcinoma lobulillar invasivo pobremente definido en la mamografía, ecografía o el examen físico. - Para una evaluación detallada del tamaño tumoral si se considera realizar cirugía conservadora. - Para descartar enfermedad contralateral al momento del diagnóstico. - En pacientes con cáncer de mama con indicación de neoadyuvancia. <p>Se recomienda RMN de abdomen y pelvis como alternativa a la TEM en los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumores grandes (≥ 5 cm) - Biología agresiva - Presencia de signos, síntomas o valores de laboratorio que sugieran la presencia de enfermedad metastásica | <p>Fuerte a favor</p> <p>Buena práctica clínica</p> |
| PREGUNTA N° 10: ¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES DEL PET/CT EN EL PROCESO DE ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA? | |
| <p>Recomendación N° 1: Se recomienda el uso de PET/CT en situaciones en las que los estudios de estadiaje estándar son equívocos o no concluyentes, especialmente en el escenario de enfermedad localmente avanzada o metastásica.</p> | Fuerte a favor |
| <p>Recomendación N° 2: El PET/CT no está indicado para completar el estadiaje de enfermedad en estadio clínico I, II o III operable (T3N1).</p> | Fuerte a favor |
| 3. MONITOREO | |
| PREGUNTA N° 11: ¿CUÁL ES EL MÉTODO DE IMÁGEN PARA EVALUAR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN EL CÁNCER DE MAMA? | |
| <p>Recomendación N° 1: En pacientes con cáncer de mama candidatas a tratamiento neoadyuvante, se recomienda RMN de mama de contar con este método previo al tratamiento neoadyuvante.</p> | Fuerte a favor |
| <p>Recomendación N° 2: En pacientes con cáncer de mama candidatas a tratamiento neoadyuvante, se recomienda mamografía con contraste de no contar con RMN de mama.</p> | Fuerte a favor |
| <p>Recomendación N° 3: En pacientes con cáncer de mama candidatas a tratamiento neoadyuvante, se recomienda ecografía para la evaluación de la respuesta a nivel axilar.</p> | Fuerte a favor |
| PREGUNTA N° 12: ¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES DE LA TOMOGRAFÍA EN EL PROCESO DE MONITOREO DEL CÁNCER DE MAMA? | |
| <p>Recomendación N° 1: En pacientes con cáncer de mama recurrente o metastásico, se recomienda TEM de tórax, abdomen y pelvis con contraste cada 2 a 4 ciclos de tratamiento con quimioterapia.</p> | Fuerte a favor |
| <p>Recomendación N° 2: En pacientes con cáncer de mama recurrente o metastásico, se recomienda TEM de tórax, abdomen y pelvis con contraste cada 2 a 6 meses de tratamiento con terapia endocrina.</p> | Fuerte a favor |
| 4. SEGUIMIENTO | |
| PREGUNTA N° 13: ¿CUÁLES SON LOS ESTUDIOS POR IMÁGENES Y CON QUÉ FRECUENCIA DEBEN REALIZARSE SEGÚN ESTADIOS CLÍNICOS EN EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA? | |
| <p>Recomendación N° 1: En pacientes con cáncer de mama in situ asintomáticas en seguimiento, se recomienda mamografía con tomosíntesis digital en forma anual.</p> | Fuerte a favor |
| <p>Recomendación N° 2: En pacientes con cáncer de mama EC I-III asintomáticas en seguimiento, se recomienda mamografía con tomosíntesis anual, siempre y cuando no cuenten con cirugía de reconstrucción no autóloga.</p> | Fuerte a favor |
| <p>Recomendación N° 3: En pacientes con cáncer de mama EC I-III asintomáticas en seguimiento, se sugiere RMN de mama sólo cuando el examen clínico sea sospechoso, y la mamografía y ecografía no sea concluyente, predisposición genética o exposición previa a radioterapia.</p> | Débil a favor |
| <p>Recomendación N° 4: En pacientes con cáncer de mama en seguimiento, no se recomienda PET/CT o gammagrafía ósea ante la ausencia de síntomas o signos que sugieran presencia de enfermedad.</p> | Fuerte en contra |
| <p>En pacientes con cáncer de mama EC I - II con biología tumoral agresiva solicitar tomografías con una frecuencia anual. Se define biología tumoral agresiva como presentar fenotipo HER2 o Triple negativo, compromiso ganglionar N1, tamaño tumoral >T2, edad < 40 años y carga familiar.</p> <p>En pacientes con cáncer de mama EC III, solicitar tomografías con una frecuencia anual.</p> <p>En pacientes con cáncer de mama EC IV, solicitar gammagrafía ósea y tomografías de tórax, abdomen y pelvis cada 3 meses o antes si existe sospecha de progresión.</p> | Buena práctica clínica |

Abreviaturas: CEP, centrómero del cromosoma 17; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IHQ, inmunohistoquímica; FISH, hibridación fluorescente *in situ*; PET/CT, tomografía con emisión de positrones/ tomografía computarizada; RMN, resonancia magnética nuclear; TILs, linfocitos infiltrantes de tumor; TEM, tomografía espiral multicorte.

BIBLIOGRAFÍA

- Bidoli E, Virdone S, Hamdi-Cherif M, Toffolutti F, Taborelli M, Panato C, et al. Worldwide Age at Onset of Female Breast Cancer: A 25-Year Population-Based Cancer Registry Study. *Sci Rep* [Internet]. 1 de octubre de 2019 [citado 24 de enero de 2020];9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6773713/>
- International Agency for Research on Cancer. *Cancer today* [Internet]. [citado 24 de enero de 2020]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
- Zavala VA, Serrano-Gomez SJ, Dutil J, Fejerman L. Genetic Epidemiology of Breast Cancer in Latin America. *Genes* [Internet]. 18 de febrero de 2019 [citado 24 de enero de 2020];10(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6410045/>
- Oliver J, Quezada Urban R, Franco Cortés CA, Díaz Velásquez CE, Montealegre Paez AL, Pacheco-Orozco RA, et al. Latin American Study of Hereditary Breast and Ovarian Cancer LACAM: A Genomic Epidemiology Approach. *Front Oncol* [Internet]. 20 de diciembre de 2019 [citado 24 de enero de 2020];9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6933010/>
- Piñeros M, Ramos W, Antoni S, Abriata G, Medina LE, Miranda JJ, et al. Cancer patterns, trends, and transitions in Peru: a regional perspective. *Lancet Oncol*. octubre de 2017;18(10):e573-86.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 68(6):394-424.
- Silvia de Sanjose, Vivien D Tsu. Prevention of cervical and breast cancer mortality in low- and middle-income countries: a window of opportunity. *International Journal of Women's Health*. 2019;11:381-6.
- Ministerio de Salud. Documento Técnico "Plan Nacional para la Prevención y Control del Cáncer de Mama en el Perú" [Internet]. [citado 24 de enero de 2020]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/189919/189411_RM_442-2017.PDF20180823-24725-1hh7ilp.PDF
- IETSI. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer de Mama HER2 positivo no Metastásico Versión en Extenso. GPC N°3. enero de 2017;
- Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para la elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica. 2015.
- Hanna WM, Barnes PJ, Chang MC, Gilks CB, Magliocco AM, Rees H, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Primary Breast Cancer in the Era of Standardized Testing: A Canadian Prospective Study. *J Clin Oncol*. 10 de diciembre de 2014;32(35):3967-73.
- Andre F, Ismaila N, Stearns V. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract*. septiembre de 2019;15(9):495-7.
- NICE. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management [Internet]. [citado 29 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources/early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141532913605>
- Chang MC, Souter LH, Kamel-Reid S, Rutherford M, Bedard P, Trudeau M, et al. Clinical utility of multigene profiling assays in early-stage breast cancer. *Curr Oncol*. 30 de octubre de 2017;24(5):403.
- Cancer Care Ontario. [Internet]. [citado 29 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/37786>
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. agosto de 2019;30(8):1194-220.
- National Comprehensive Cancer Network. *Breast Cancer* [Internet]. [citado 29 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- National Comprehensive Cancer Network. *Breast cancer screening and diagnosis* [Internet]. [citado 29 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf
- Slanetz PJ, Moy L, Baron P, diFlorio RM, Green ED, Heller SL, et al. ACR Appropriateness Criteria © Monitoring Response to Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer. *J Am Coll Radiol*. noviembre de 2017;14(11):S462-75.
- Moy L, Newell MS, Mahoney MC, Bailey L, Barke LD, Carkaci S, et al. ACR Appropriateness Criteria Stage I Breast Cancer: Initial Workup and Surveillance for Local Recurrence and Distant Metastases in Asymptomatic Women. *J Am Coll Radiol*. noviembre de 2016;13(11):e43-52.
- College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Biopsy Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast [Internet]. [citado 27 de enero de 2020]. Disponible en: <https://documents.cap.org/protocols/cp-breast-invasive-biopsy-19-1000.pdf>
- Fitzgibbons PL, Dillon DA, Alsabeh R, Berman MA, Hayes DF, Hicks DG, et al. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Breast. *Arch Pathol Lab Med*. mayo de 2014;138(5):595-601.
- Wang K, Xu J, Zhang T, Xue D. Tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer predict the response to chemotherapy and survival outcome: A meta-analysis. *Oncotarget*. 13 de junio de 2016;7(28):44288-98.
- Stoss OC, Scheel A, Nagelmeier I, Schildhaus H-U, Henkel T, Viale G, et al. Impact of updated HER2 testing guidelines in breast cancer—re-evaluation of HERA trial fluorescence in situ hybridization data. *Mod Pathol*. diciembre de 2015;28(12):1528-34.
- Tabár L, Vitak B, Chen TH-H, Yen AM-F, Cohen A, Tot T, et al. Swedish Two-County Trial: Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality during 3 Decades. *Radiology*. septiembre de 2011;260(3):658-63.
- Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Comparison of Digital Mammography Alone and Digital Mammography Plus Tomosynthesis in a Population-based Screening Program. *Radiology*. abril de 2013;267(1):47-56.
- Gartlehner G, Thaler KJ, Chapman A, Kaminski A, Berzaczky D, Van Noord MG, et al. Adjunct ultrasonography for breast cancer screening in women at average risk: a systematic review. *Int J Evid Based Healthc*. junio de 2013;11(2):87-93.
- Renz DM, Baltzer PAT, Böttcher J, Thaher F, Gajda M, Camara O, et al. Inflammatory Breast Carcinoma in Magnetic Resonance Imaging. *Acad Radiol*. febrero de 2008;15(2):209-21.
- Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh I-T, et al. Prognostic and Predictive Value of the 21-Gene Recurrence Score Assay in a Randomized Trial of Chemotherapy for Postmenopausal, Node-Positive, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Lancet Oncol*. enero de 2010;11(1):55-65.
- Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene Expression and Benefit of Chemotherapy in Women With Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 10 de agosto de 2006;24(23):3726-34.
- Paik S, Kim C, Baehner FL, Park T, Wickerham DL,

- Wolmark N. A Multigene Assay to Predict Recurrence of Tamoxifen-Treated, Node-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2004;10.
32. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 12 de julio de 2018;379(2):111-21.
 33. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Haney E, Holmes R. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for *BRCA*-Related Cancer in Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 20 de agosto de 2019;322(7):666.
 34. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J. Role of Sonography in the Diagnosis of Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer: A Systematic Review. *Am J Roentgenol.* mayo de 2006;186(5):1342-8.
 35. Barrett T, Bowden DJ, Greenberg DC, Brown CH, Wishart GC, Britton PD. Radiological staging in breast cancer: which asymptomatic patients to image and how. *Br J Cancer.* 3 de noviembre de 2009;101(9):1522-8.
 36. Schelfhout K, Van Goethem M, Kersschot E, Colpaert C, Schelfhout AM, Leyman P, et al. Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment. *Eur J Surg Oncol EJSO.* junio de 2004;30(5):501-7.
 37. Gutierrez RL, DeMartini WB, Silbergeld JJ, Eby PR, Peacock S, Javid SH, et al. High Cancer Yield and Positive Predictive Value: Outcomes at a Center Routinely Using Preoperative Breast MRI for Staging. *Am J Roentgenol.* enero de 2011;196(1):W93-9.
 38. DeBald M, Abramian A, Nemes L, Döbler M, Kaiser C, Keyver-Paik M-D, et al. Who may benefit from preoperative breast MRI? A single-center analysis of 1102 consecutive patients with primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* octubre de 2015;153(3):531-7.
 39. Robertson IJ, Hand F, Kell MR. FDG-PET/CT in the staging of local/regional metastases in breast cancer. *The Breast.* diciembre de 2011;20(6):491-4.
 40. Hong S, Li J, Wang S. 18FDG PET-CT for diagnosis of distant metastases in breast cancer patients. A meta-analysis. *Surg Oncol.* junio de 2013;22(2):139-43.
 41. Chen J-H, Bahri S, Mehta RS, Kuzucan A, Yu HJ, Carpenter PM, et al. Breast Cancer: Evaluation of Response to Neoadjuvant Chemotherapy with 3.0-T MR Imaging. *Radiology.* diciembre de 2011;261(3):735-43.
 42. Kim R, Chang JM, Lee H-B, Lee SH, Kim S-Y, Kim ES, et al. Predicting Axillary Response to Neoadjuvant Chemotherapy: Breast MRI and US in Patients with Node-Positive Breast Cancer. *Radiology.* octubre de 2019;293(1):49-57.
 43. Ollivier L, Balu-Maestro C, Leclère J. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment. *Cancer Imaging.* 24 de mayo de 2005;5(1):27-31.
 44. Croshaw R, Shapiro-Wright H, Svensson E, Erb K, Julian T. Accuracy of Clinical Examination, Digital Mammogram, Ultrasound, and MRI in Determining Postneoadjuvant Pathologic Tumor Response in Operable Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol.* octubre de 2011;18(11):3160-3.
 45. Roubidoux MA, LeCarpentier GL, Fowlkes JB, Bartz B, Pai D, Gordon SP, et al. Sonographic Evaluation of Early-Stage Breast Cancers That Undergo Neoadjuvant Chemotherapy. *J Ultrasound Med.* 2005;24(7):885-95.
 46. Aarsvold JN, Alazraki NP. Update on detection of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. *Semin Nucl Med.* abril de 2005;35(2):116-28.
 47. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H, Gilcrease M, Mittendorf EA, Bedrosian I, et al. The Role for Sentinel Lymph Node Dissection after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients who Present with Node-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* octubre de 2012;19(10):3177-84.
 48. Barra FR, de Souza FF, Camelo REFA, Ribeiro AC de O, Farage L. Accuracy of contrast-enhanced spectral mammography for estimating residual tumor size after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a feasibility study. *Radiol Bras.* 2017;50(4):224-30.
 49. Osman NM, Ghany EA, Chalabi N. The added benefit of digital breast tomosynthesis in second breast cancer detection among treated breast cancer patients. *Egypt J Radiol Nucl Med.* diciembre de 2018;49(4):1182-6.
 50. Arasu VA, Joe BN, Lvoff NM, Leung JWT, Brenner RJ, Flowers CI, et al. Benefit of Semiannual Ipsilateral Mammographic Surveillance Following Breast Conservation Therapy. *Radiology.* agosto de 2012;264(2):371-7.
 51. Swinnen J, Keupers M, Soens J, Lavens M, Postema S, Van Ongeval C. Breast imaging surveillance after curative treatment for primary non-metastasised breast cancer in non-high-risk women: a systematic review. *Insights Imaging.* 8 de noviembre de 2018;9(6):961-70.

Fuentes de financiamiento:

La elaboración de la GPC hasta la etapa de su publicación fue financiada por la Dirección Científica Académica-AUNA.

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/>

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Carcinos es una revista de investigación científica cuyo objetivo es la divulgación 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, está 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. La investigación debe estar bien justificada, bien planteada, diseñada adecuadamente y aprobada éticamente. Ni Oncosalud, ni los editores, tendrán responsabilidad legal si hubiera reclamos por compensaciones.

1. ESPECIFICACIÓN DEL TIPO DE MANUSCRITO

| Descripción de los manuscritos | Resumen | Límite de palabras | Tablas/ Figuras | Referencias |
|---|--|--|--|----------------------|
| Editorial Los editores pueden solicitar un editorial para acompañar a un artículo aceptado en el mismo número de la revista. Estos manuscritos generalmente no son revisados por pares. | Sin resumen | Máx. 1500 palabras (sin incluir el título, las referencias y la leyenda de la figura) | Máx. 1 | Máx. 10 |
| Artículos originales (Consulte la sección "Preparación del manuscrito" para obtener más detalles). Describen hallazgos novedosos que son de amplio interés para los investigadores. Las revisiones sistemáticas, los meta-análisis y ensayos clínicos se clasifican como artículos. Son revisados por pares y, cuando sea requerido, por un bioestadístico. | Resumen estructurado; máx. 300 palabras | Máx. 3000 palabras (sin incluir el título, el resumen, las referencias y las leyendas de las figuras). | Máx. 6 Las tablas o figuras adicionales serán publicadas <i>online</i> como material suplementario. | Generalmente máx. 60 |
| Original breve Son trabajos originales que corresponden a reportes preliminares o resultados de algún re-análisis. Son revisados por pares y, cuando sea requerido, por un bioestadístico. | Resumen estructurado; máx. 200 palabras | Máx. 1000 palabras (sin incluir el título, el resumen, las referencias y las leyendas de las figuras). | Máx. 5 | Máx. 30 |
| Reportes de casos Son informes breves, concisos y novedosos que representan una contribución significativa y oportuna a la investigación del cáncer. Son revisados por pares. | Resumen no estructurado; máx. 200 palabras | Máx. 1500 palabras (sin incluir el título, el resumen, las referencias y las leyendas de las figuras). | Máx. 4 por caso | Máx. 30 |
| Artículos de revisión Están enfocados en temas de interés para una audiencia amplia. Generalmente, 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 a revisar. Son revisados por pares. | Resumen no estructurado; máx. 200 palabras | Máx. 4000 palabras (sin incluir el título, el resumen, las referencias y las leyendas de las figuras). | Máx. 4 | Generalmente máx. 60 |
| Correspondencia Expresa una breve opinión a un artículo publicado en la revista. En algunas ocasiones el Director de la revista puede invitar al autor del artículo a realizar una réplica al comentario, las observaciones que no califiquen como artículos originales pueden ser publicados con el formato de correspondencia. Generalmente no son revisados por pares. | Sin resumen | Máx. 1200 palabras (sin incluir el título, las referencias y la leyenda de la figura) | Máx. 1 | Máx. 10 |
| Erratum Es la corrección de un artículo publicado. El autor principal puede enviar un <i>erratum</i> , el cual será revisado por el comité editorial, y de ser aprobado será publicado en el siguiente número de la revista. | | | | |

Las figuras deben etiquetarse secuencialmente y citarse en el texto. Cada figura debe suministrarse con un título, leyenda y detalles de propiedad (nombre e institución); además, debe cumplir con los siguientes requisitos de formato:

- Formato de archivo = "JPG", "BMP", "GIF", "PNG"
- Resolución mínima = 300 dpi a 21 cm de ancho por 12 cm de alto

***Imágenes de portada para la revista:** Se pueden utilizar imágenes interesantes relacionadas con el cáncer para su consideración en la portada de la revista.

Las tablas deben haber sido creadas en Microsoft Word y enviadas en el formato "DOC" o "DOCX". Las tablas solo deben usarse para presentar datos esenciales y no deben duplicar lo que está escrito en el texto. Asegurarse de que cada tabla se cite dentro del texto y en el orden correcto. Por ejemplo: (Tabla 1).

2. PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Los manuscritos deben ser enviados en formato "DOC" o "DOCX", en formato A4, letra arial 12 y con márgenes de 3 cm. Tener en cuenta que los artículos originales deben tener la siguiente estructura:

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

Título: Considerar un título breve, informativo, y 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 afiliaciones: 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.

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

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

Declaración de conflicto de intereses: Los autores deben declarar si existen o no potenciales conflictos de intereses con la investigación. Por ejemplo: "Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta publicación" o "Dr. A y el Dr. B tienen participaciones financieras en la Compañía X".

Agradecimientos: Deben ser breves e indican que personas contribuyeron con la realización del estudio.

2.2. Resumen:

El resumen de un artículo original 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, incluye los principales hallazgos; Conclusiones, breve resumen de las principales implicaciones del estudio.

Adicionalmente se debe incluir el resumen traducido al idioma inglés.

2.3. Palabras Clave (descriptores):

Seleccione 4 palabras de los descriptores en ciencias de la salud (DeCS) (http://decs.bvs.br/E/DeCS2010_Alfab.htm). **Adicionalmente se deben incluir las palabras clave (keywords) traducidas al idioma inglés.**

2.4. 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.

2.5. Métodos:

Esta sección debe contener detalles suficientes para que se puedan reproducir todos los procedimientos y debe incluir referencias. Incluir el diseño del estudio, las características de la población o de las muestras biológicas utilizadas. Debe detallar los aspectos éticos involucrados en el desarrollo de la investigación (revisar aspectos éticos) y los procedimientos realizados. Además, se debe describir como se midieron o describieron las variables de interés, y las pruebas estadísticas realizadas, así como, los niveles de significancia.

Consideraciones estadísticas: Si el artículo reporta un ensayo clínico randomizado u otros estudios prospectivos comparativos, los autores deben incluir un diagrama CONSORT (<http://www.consort-statement.org/>). Se debe reportar los valores reales de significancia p (por ejemplo, no incluir $p < 0,05$, sino $p = 0,048$). Los autores pueden reportar las diferencias en *Odds Ratios* o *Hazards Ratios* y además incluir comparación de las diferencias absolutas de la medición primario (ejemplo, sobrevivida a "x" años, o diferencias en la proporción de éxitos de tratamiento).

2.6. Resultados:

Se debe incluir los resultados, en forma clara y sin interpretaciones. Los resultados se pueden complementar con tablas y figuras, las cuales no deben describirse extensamente en el texto.

Cuando sea apropiado incluir riesgos relativos o absolutos, o disminución de riesgo e intervalos de confianza.

2.7. Discusión:

En esta sección se deben interpretar los resultados obtenidos y su importancia, con comentarios objetivos concisos que describan su relación con otros trabajos en el área. Se deben incluir las limitaciones del estudio. El último párrafo de esta sección debe resaltar la(s) conclusión(es) principal (es), y proporcionar alguna indicación de la dirección que debe tomar la investigación futura.

2.8. Referencias:

Listar todas 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. Los números de referencia son superíndices y deben numerarse secuencialmente a lo largo del texto, tablas y leyendas de figuras.

3. LINEAMIENTOS DE ÉTICA Y BUENAS PRÁCTICAS

Los investigadores deben participar durante toda la investigación (desde la propuesta de investigación hasta su publicación) de acuerdo con las mejores prácticas y códigos de conducta de los organismos profesionales pertinentes y/o los organismos reguladores nacionales e internacionales. Los requisitos para todas las categorías de artículos deben cumplir con los "*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*" (Requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas) desarrollados por el *International Committee of Medical Journal Editors* (<http://www.icmje.org>).

Autoría: La principal responsabilidad de los autores es asegurar que todos los investigadores incluidos hayan contribuido en la investigación que originó el manuscrito. Todos los autores deben asumir públicamente la responsabilidad del contenido del documento. Se recomienda decidir desde una fase inicial de la planeación del proyecto de la investigación a quienes se les atribuirá la autoría, quienes serán colaboradores y quienes recibirán reconocimiento. Aquellas personas que hayan contribuido pero que no reúnan los requerimientos para autoría, deben ser incluidas en "agradecimientos".

El autor para correspondencia es responsable de enumerar a todos los autores y sus contribuciones al trabajo. Para calificar como autor para correspondencia debe cumplir con todos los siguientes criterios:

1. Ideó o diseñó el trabajo que condujo a la presentación, obtención de los datos y jugó un papel importante en la interpretación de los resultados.
2. Redactó o revisó el manuscrito.

3. Aprobó la versión final.

4. Acordó ser responsable de todos los aspectos del trabajo para garantizar que las preguntas relacionadas con la precisión o la integridad de cualquier parte del trabajo se investiguen y resuelvan adecuadamente.

Cambios en la autoría: Es responsabilidad del autor para correspondencia asegurarse de que la lista de autores sea correcta en el momento de enviar el manuscrito a *Carcinos*. Todos los cambios que se realicen (por ejemplo, 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).

Conflicto de intereses: 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. Pueden incluir cualquiera de los siguientes:

- **Financiamiento:** Apoyo de investigación (incluidos sueldos, equipo, suministros, reembolso por asistir a simposios y otros gastos) por organizaciones que pueden ganar o perder financieramente a través de esta publicación. Debe indicarse el papel del organismo de financiación en el diseño del estudio, la recopilación, el análisis de datos y la decisión de publicar.
- **Empleo:** Reciente, empleo actual o anticipado de cualquier organización que pueda ganar o perder financieramente a través de esta publicación.
- **Intereses financieros personales:** Acciones o participaciones en compañías que pueden ganar o perder financieramente a través de la publicación; honorarios de consulta u otras formas de remuneración de organizaciones que pueden ganar o perder financieramente; patentes o solicitudes de patentes cuyo valor puede verse afectado por la publicación.
- **Patentes:** Tener o solicitar actualmente patentes relacionadas con el contenido de un manuscrito; recibir reembolso, honorarios, financiación o salario de una organización que posee o ha solicitado patentes relacionadas con el contenido del manuscrito.

Revisión por pares: Los manuscritos enviados para revisión por pares son evaluados por al menos un revisor independiente (a menudo dos o más). Los documentos que los editores juzguen de falta de interés general o que de otro modo sean inadecuados, se rechazarán rápidamente sin revisión externa. Los editores toman una decisión basada en las evaluaciones de los revisores:

- **Aceptar,** con o sin revisiones editoriales.
- **Revisar,** con el autor abordando las preocupaciones planteadas por los revisores antes de llegar a una decisión final.
- **Rechazar,** pero indicar a los autores que un trabajo posterior podría justificar una nueva presentación.

- **Rechazar directamente**, generalmente por razones de interés especializado, falta de novedad, avance conceptual insuficiente o problemas técnicos e interpretativos importantes.

La selección del revisor es fundamental para el proceso de publicación, y basamos nuestra elección en base a muchos factores; tales como, la experiencia, la reputación y las recomendaciones específicas. Un revisor puede rechazar la invitación a evaluar un manuscrito cuando se perciba un conflicto de intereses (financieros o de otro tipo).

Anonimato y Confidencialidad: Se requiere que los editores, los autores y los revisores mantengan la confidencialidad de todos los detalles del proceso editorial y de revisión por pares en los manuscritos enviados. A menos que se declare lo contrario como parte de la revisión por pares abierta, el proceso de revisión por pares es confidencial y se realiza de forma anónima. Todos los detalles sobre los manuscritos enviados se mantienen confidenciales y no se emiten comentarios a terceros u organizaciones sobre los manuscritos que se están considerando o si se rechazan. Los editores están limitados a hacer comentarios públicos sobre el contenido de un artículo publicado y su evaluación.

Al aceptar una invitación para evaluar un manuscrito, los revisores deben mantener el manuscrito y los datos asociados confidenciales, y no redistribuirlos sin el permiso de la revista. Los revisores deben tener en cuenta que nuestra política es mantener sus nombres confidenciales y que hacemos todo lo posible para garantizar esta confidencialidad. Sin embargo, no podemos garantizar el mantenimiento de esta confidencialidad frente a una acción legal exitosa para divulgar la identidad.

Material contenido en otras publicaciones: Los autores que deseen incluir figuras, tablas o pasajes de textos incluidas en otras publicaciones, deben 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.

Publicación duplicada y redundante: Los trabajos deben ser originales y no deben publicarse o enviarse para su publicación en otra revista o medio de difusión. El "autoplagio" se considera una forma de publicación redundante y ocurre cuando un autor reutiliza partes sustanciales de su propio trabajo publicado sin proporcionar las referencias apropiadas.

Plagio: Es la práctica de un autor que trata de pasar el trabajo de otra persona como propio. El plagio menor sin intención deshonesto es relativamente frecuente, por ejemplo, cuando un autor reutiliza partes de una introducción de un artículo anterior. *Carcinos* utiliza *Ithenticate* (<http://www.ithenticate.com/>) para detectar contenido original y publicado en los manuscritos enviados.

Consentimiento informado: 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 (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>).

En todos los tipos de manuscritos se deben tomar todas las medidas razonables para proteger el anonimato del paciente. Si en la investigación es necesario publicar imágenes identificables de los participantes (o un padre o tutor legal para participantes menores de 16 años), el manuscrito debe ir acompañado de una declaración que acredite que los autores han obtenido el consentimiento para la publicación de las imágenes. Si el participante ha fallecido, se debe solicitar el consentimiento del pariente más cercano del participante. Las imágenes sin el consentimiento apropiado deben eliminarse de la publicación.

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.

Falsificación y fabricación de datos: La falsificación consiste en alterar datos de investigación con la intención de dar una falsa impresión. Esto incluye, entre otros, manipular imágenes, eliminar valores atípicos o "inconvenientes", o cambiar, agregar u omitir puntos de datos. La fabricación es la práctica de inventar datos o resultados, y registrarlos o informarlos en el registro de investigación. La falsificación y fabricación de datos se encuentran entre los problemas más graves de la ética científica, ya que pone en tela de juicio la integridad, credibilidad y el registro de datos.

Se permite alguna manipulación menor de imágenes para mejorarlas y facilitar su lectura. La manipulación técnica adecuada incluye ajustar el contraste, el brillo o el balance de color si se aplica a la imagen digital completa (no partes de la imagen). Los autores deben notificar a la revista si se ha realizado alguna manipulación técnica. La manipulación incorrecta consiste en oscurecer, mejorar, borrar o introducir nuevos elementos en una imagen.

Mala conducta: *Carcinos* seguirá las directrices de Comité de Ética en Publicación (COPE, por sus siglas en inglés; <https://publicationethics.org>) que describen cómo tratar los casos de sospecha de mala conducta (<https://publicationethics.org/misconduct>). Como parte de la investigación, la

revista puede optar por actuar de la siguiente manera:

- Suspender la revisión o publicación de un documento hasta que el problema haya sido investigado y resuelto.
- Solicitar al autor información adicional, incluyendo datos o imágenes originales, o aprobación del comité de ética.
- Investigar otros trabajos que se crean afectados.
- Enviar las inquietudes al empleador del autor o a la persona responsable de la investigación en la institución del autor.
- Referir el asunto a otras autoridades u organismos reguladores.
- Presentar en forma anónima a COPE el caso para obtener orientación adicional sobre las medidas a tomar.

4. 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.

5. ENVÍO DE LOS MANUSCRITOS

Los manuscritos deben ser enviados por correo electrónico a carcinos.oncosalud@auna.pe, o en dispositivos de registro digital en las oficinas de la revista (Av. Guardia Civil 571, Piso 3, San Borja).

La clínica oncológica más grande del país

Oncosalud
Tu lucha, *mi* lucha.



San Borja

Únicos con más de
250 médicos especialistas en oncología

Más de
13,000 vidas salvadas⁽¹⁾



La Encalada



San Isidro



Benavides

Tasa de **supervivencia de 69.9% a 5 años** comparable a países de primer mundo, como **USA y Canadá.**⁽¹⁾



San Borja

(1) DCA (Dirección Científica y Académica Oncosalud) Tasa promedio de supervivencia Oncosalud en 28 años: 55% en 26,000 pacientes tratados.

Ya somos más
de **800,000** Afiliados



Afílate en línea **oncosalud.pe**
o llámanos **513-7900** (Opción 2)

Oncosalud

Tu lucha, *mi lucha.*

Clínica Oncosalud de Alta Especialización



Hospitalización, Centro Quirúrgico, UCI, Emergencia,
Quimioterapia y Housepital (nuevo servicio de atención médica a domicilio*).

*La atención se inicia con la interconsulta de su médico tratante en Clínica Oncosalud. Servicio que aplica a los pacientes que cumplan los criterios de ingreso a la unidad. (HOUSEPITAL)

Oncosalud

Tu lucha, mi lucha.