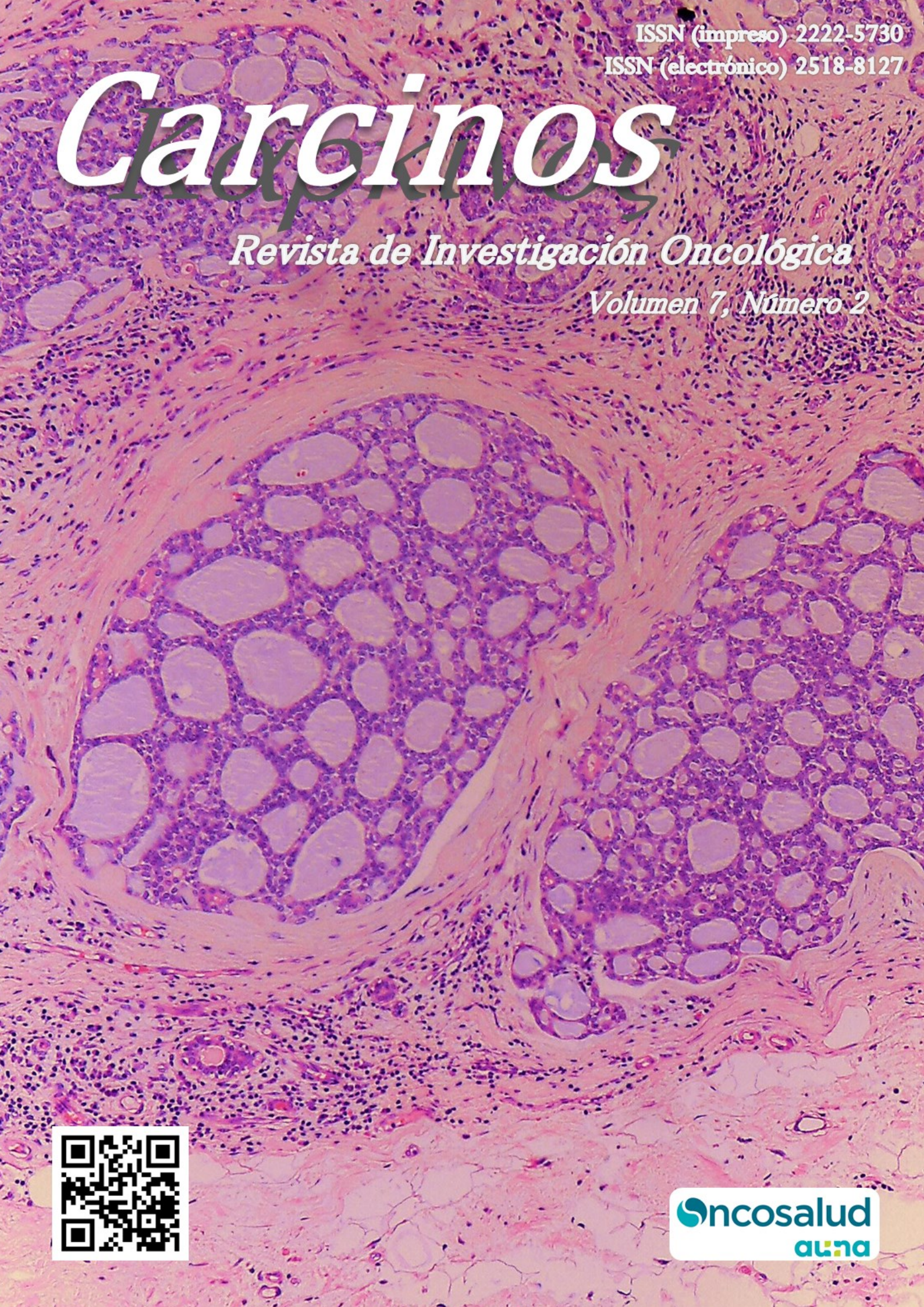
ISSN (impreso) 2222-5730
ISSN (electrónico) 2518-8127

Carcinos

Revista de Investigación Oncológica

Volumen 7, Número 2



Oncosalud
auna

Carcinos

Director
Dr. Alfredo Aguilar Cartagena

Editor General
Dr. Henry Gómez Moreno

Co-editor General
Blgo. Joseph Pinto Oblitas

Editor Científico
Dr. Carlos Vallejos Sologuren

Editor de Estilo
Blga. Indira Tirado Hurtado

Comité Editor

Dr. António Araújo
Universidad de Porto (Portugal)

Lic. Maricarmen Alfaro
Oncosalud—AUNA (Perú)

Dr. María Berenguel
Oncosalud—AUNA (Perú)

Dr. Carlos Castañeda
Universidad Privada San Juan Bautista (Perú)

Dr. Franco Doimi
Oncosalud—AUNA (Perú)

Dr. Richard Dyer
Oncosalud—AUNA (Perú)

Mg. Claudio Flores
Universidad Nacional Mayor de San Marcos (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 Raez
Memorial Health Care System (Estados Unidos)

Dr. Silvia Neciosup
Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (Perú)

Dr. Christian Rolfo
Universidad de Amberes (Bélgica)

Dr. Luis Pinillos
Radioncología (Perú)

Dr. Jaime Ponce
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.

Lo artículos se publican bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional. http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Carcinos

Καρκινος

Revista de Investigación Oncológica

Número 2, Volumen 7, Diciembre 2017

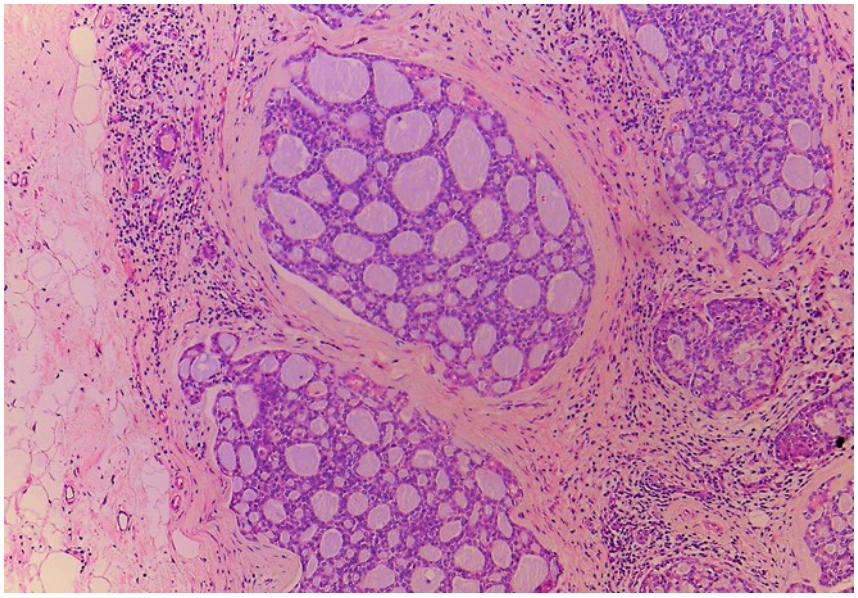


Imagen de la portada: Características histológicas de un carcinoma adenoide quístico (*ver artículo original de* ***Aliaga et al.****)*

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

Carcinos es una publicación trimestral 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.com.pe

Tiraje: 1000 ejemplares
Impreso por CGB
http://www.cgb.com.pe/
Diciembre 2017

Oncosalud auna

Contenido

Editorial Páginas

Aguilar A. **La vida después de cáncer, ¿es una "nueva" vida?.....43**

Artículos Originales

Robles-Díaz J., et al. **Radioterapia intraoperatoria en cirugía de conservación de mama post-neoadyuvancia con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama triple negativo y HER2 …….....44**

Via y Rada et al. **Exactitud diagnóstica de la tomografía, endoscopía y ecoendoscopía para el estadiaje preoperatorio del cáncer gástrico.....…….....51**

Yana, et al. **Impacto de la tomografía por emisión de positrones asociada con la tomografía computarizada en el manejo del cáncer de mama en Oncosalud…….57**

Reportes de casos

Aliaga K., et al. **Carcinoma adenoide quístico de mama: Reporte de una serie de casos y revisión de la literatura….……..63**

Valenzuela-Rodríguez G., et al. **Compromiso cardiovascular en pacientes oncológicos: Análisis de una serie de casos…….70**

Temas de revisión

Valenzuela-Rodríguez G., et al. **Toxicidad cardíaca y vascular asociada a tratamientos oncológicos. Un análisis de las guías clínicas recientes de prevención y tratamiento…….75**

Correspondencia

Garay R. **Rol de la mamografía en el diagnóstico del cáncer de mama……..81**

Volumen 7 ■ Número 2 ■ Diciembre 2017

Carcinos Καρκίνος

Editorial

La vida después de cáncer, ¿es una "nueva" vida?

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

"Hoy hemos terminado tu tratamiento", es una frase que los oncólogos hemos pronunciado con satisfacción a muchos de nuestros pacientes, pues entendemos lo duro que ha sido para ellos soportar meses de intensos tratamientos y sus complicaciones. En cambio nuestros pacientes experimentarán sentimientos encontrados, por un lado alivio de terminar tan pesado trance y alegría porque sus pruebas finales no registran evidencia de enfermedad activa; pero por otro lado, tendrán angustia al pensar en que al transcurrir el tiempo tendrán o no una recaída.

Cada año son más los supervivientes de cáncer que literalmente son devueltos a la vida "normal" o "cuasi normal" dependiendo del tipo de tumor, estadio al diagnóstico, tratamientos recibidos y sus secuelas a largo plazo. Y es que el fin supremo de la medicina siempre será el de recuperar la salud y la calidad de vida en el más alto grado posible, valiéndose de tratamientos cada vez menos tóxicos y apelando a economías de escala para favorecer al paciente.

Gracias a los programas de detección precoz y los tratamientos de avanzada, la supervivencia de los pacientes con cáncer ha aumentado significativamente; tanto que en los últimos 20 años se está alcanzando, en algunos casos, tasas de supervivencia de hasta 90% a cinco años. Pero no todo es fácil, casi la mitad de los supervivientes de cáncer tendrán en el tiempo una secuela causada por la enfermedad o por el tratamiento, y ésta puede manifestarse física, psicológica o cognitivamente.

Recordemos que no son poco frecuentes los casos de complicaciones cardiovasculares secundarias a quimioterapia y/o radioterapia a mediano y a largo plazo que afectan la calidad de vida de muchos supervivientes de cáncer; a tal punto que van dando lugar a nuevas avenidas en el seguimiento que deben tener estos pacientes. En ese sentido, grupos de especialistas se han involucrado en la detección temprana, prevención y en el manejo protocolizado de estas complicaciones; obteniendo éxito en muchos casos. Así, una de las especialidades de apoyo que se ha desarrollado rápidamente es la Cardio-Oncología. Precisamente en este número de *Carcinos* podremos leer dos excelentes artículos, un tema de revisión denominado "Toxicidad cardíaca y vascular asociada a tratamientos oncológicos. Un análisis de las guías clínicas recientes de prevención y tratamiento" y un reporte de caso denominado "Compromiso cardiovascular en pacientes oncológicos: Análisis de una serie de casos", en los cuales los doctores Germán Valenzuela Rodríguez y Walter Prudencio León (cardiólogo y epidemiólogo respectivamente de la Clínica Delgado) nos refieren evidencias de todo lo que una unidad altamente especializada puede lograr en el manejo de estas situaciones.

Según Globocan, desde el año 2012 hacia el año 2030 los casos de cáncer en el mundo se elevarán en un 50% (de 14 a 21 millones respectivamente), mientras que las muertes aumentarán en 60% (de 8 a 12 millones respectivamente). De la misma fuente sabemos que para el año 2030, 32 millones de personas diagnosticadas de cáncer estarán vivas a los 5 años después de habérseles diagnosticado la enfermedad. Es para esta masa crítica de personas que logran la supervivencia del cáncer, que al finalizar su tratamiento se abre un abanico de interrogantes y que demanda a la sociedad conocer sus necesidades para evocar políticas efectivas y poder satisfacer la expectativa de una existencia post cáncer con capacidad para reinsertarse a la vida laboral y social.

Desde hace muchos años los centros de excelencia en el tratamiento del cáncer y muchas sociedades científicas se han preocupado de proponer protocolos de seguimiento para los supervivientes de cáncer. Como es de esperar cada uno con sus ventajas y desventajas. El desafío entonces será identificar aquél modelo que se ajuste mejor al grupo poblacional superviviente y, al nivel y tipo de recursos de los que se dispone. Para empezar los supervivientes deben ser capacitados según sus necesidades y riesgos de salud; es decir, no todos son iguales, unos tendrán escasos efectos a largo plazo en tanto que otros quedarán con secuelas crónicas relacionadas al tratamiento.

Para muchos supervivientes de cáncer los cambios físicos y emocionales producidos por la enfermedad o por los tratamientos durarán muchos años o toda la vida. Es por ello que un seguimiento responsablemente llevado es crucial, y deberá incluir visitas programadas a su médico, pruebas de despistaje, estilos de vida saludable, ejercicios y nutrición de calidad. Es por eso que la vida después del cáncer es una "nueva" vida.

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

Volumen 7 ■ Número 2 ■ Diciembre 2017

Carcinos Καρκίνος

Artículo original

Radioterapia intraoperatoria en cirugía de conservación de mama post-neoadyuvancia con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama triple negativo y HER2

Intraoperative radiotherapy in post-neoadjuvant breast conservation surgery with chemotherapy in patients with triple negative and HER2 breast cancer

José Robles-Díaz[1], Gustavo Sarria-Bardales[1]

1, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima - Perú.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es el segundo cáncer más común en el mundo. Un número creciente de pacientes recibe terapia sistémica neoadyuvante antes de la cirugía de conservación de mama, especialmente en el grupo localmente avanzado o con inmunofenotipos HER2 o triple negativo (TN), los cuales tienen un mayor riesgo de recidiva local y a distancia debido a su biología tumoral. **Objetivo:** Describir los resultados de radioterapia intraoperatoria (IORT) mediante una fuente de rayos X de 50 kV y teleterapia al lecho operatorio en pacientes HER2 y TN con cirugía de conservación post neoadyuvancia. **Métodos:** Se revisaron casos de cáncer de mama HER2 y TN que fueron sometidos a cirugía de conservación luego de la neoadyuvancia, recibiendo IORT o teleterapia al lecho del 2014 al 2016. **Resultados:** Se incluyó 70 pacientes que cumplieron con los criterios de selección (HER2, 48,6% y TN, 51,4%). A los 36 meses, la supervivencia libre de enfermedad local (SLEL) fue 85,7% vs 100% y 96,4% vs 87,5% en los subgrupos tratados con teleterapia vs IORT en HER2 y TN, respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED) fue 85,7 vs 100% y 92,9% vs 100% % en los subgrupos teleterapia vs IORT en HER2 y TN, respectivamente. **Conclusiones:** El uso de refuerzo al lecho tumoral con IORT mediante una fuente de rayos X de 50 kV durante la cirugía de conservación de la mama después de la quimioterapia neoadyuvante no es inferior a la radioterapia externa. Ofrece beneficio tanto en el control local, distancia y supervivencia global la modalidad de refuerzo al lecho tumoral con IORT.

Palabras clave: Neoplasia de la mama; radioterapia; terapia neodayuvante; mastectomía segmentaria

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the second most common cancer in the world. A growing number of patients receive neoadjuvant systemic therapy before breast conservation surgery, especially in the locally advanced group or with HER2 or triple negative (TN) immunophenotype, which have a higher risk of local and distant recurrence due to its tumor biology. **Objective:** Describe the results of intraoperative radiotherapy (IORT) using a 50 kV X-ray source and teletherapy to the operative bed in HER2 and TN patients with post-neoadjuvant conservation surgery. **Methods:** Cases of breast cancer HER2 and TN were reviewed, which were submitted to conservation surgery after neoadjuvant, receiving IORT or teletherapy to the bed from 2014 to 2016. **Results:** Seventy patients who fulfilled the selection criteria (HER2, 48.6% and TN, 51.4%) were included. At 36 months the local disease free-survival (LDFS) was 85.7% vs 100% and 92.9% vs 87.5% in the teletherapy vs IORT subgroups in HER2 and TN, respectively. The disease-free survival at a distance (DFSD) was 85.7 vs 100% and 96.4% vs 100%% in the teletherapy subgroups vs IORT in HER2 and TN, respectively. **Conclusions:** The use of reinforcement to the tumor bed with IORT using a 50 kV X-ray source during breast conservation surgery after neoadjuvant chemotherapy is not inferior to external radiotherapy. It offers benefit in local control, distance and overall survival in the form of reinforcement to the tumor bed with IORT.

Keywords: Breast Neoplasms; radiotherapy, neoadyuvante therapy; breast conserving surgery

Autor para correspondencia:
José Robles-Díaz
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima - Perú
Avenida Angamos Este 2520, Surquillo
Lima 34 – Perú
Teléfono: ++511 2016500
Email: bayern014@hotmail.com

Recibido el 05 de diciembre de 2017
Aceptado para publicación el 21 diciembre de 2017

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el segundo cáncer con mayor incidencia en el mundo, siendo el cáncer más frecuente entre las mujeres con un estimado de 1,67 millones de nuevos casos de cáncer diagnosticados en el 2012. Las tasas de incidencia varían casi cuatro veces en las regiones del mundo, con tasas que van desde 27 por 100 mil en África media y Asia Oriental a 92 por 100 mil en América del Norte. Representa la quinta causa de muerte por cáncer y, es la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres de regiones menos desarrolladas (324 mil muertes; 14,3% del total), mientras que en las regiones más desarrolladas es la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer (198 mil muertes; 15,4%) después del cáncer de pulmón. El rango de tasas de mortalidad entre las regiones del mundo es menor que el de la incidencia debido a la supervivencia más favorable del cáncer de mama en regiones desarrolladas, con tasas que van de 6 por 100 mil en Asia Oriental a 20 por 100 mil en África Occidental.[1]

De acuerdo a predicciones basadas en el crecimiento poblacional de América Latina y el Caribe, se estima que en el año 2030 se presentarán más de 596 mil nuevos casos y más de 142 mil muertes por cáncer de mama. Esto afectará en parte a la población de mujeres fértiles económicamente activa, por lo que es de suma importancia el tratamiento oncológico conservador, preservando la supervivencia global observada en los últimos años.[2] Este tratamiento con cirugía de conservación se puede aplicar en tumores detectados en estadio temprano; sin embargo, la razón de quimioterapia neo adyuvante ha sido tradicionalmente la conversión de una necesidad de mastectomía a la viabilidad de la cirugía conservadora de mama. Una razón biológicamente atractiva para tratar a un paciente con terapia sistémica antes de la cirugía puede ser probar la sensibilidad *in vivo* a la quimioterapia, lográndose una respuesta patológica completa, indicando un mejor pronóstico, especialmente para tumores con receptores de estrógeno expresados.[3]

Existe, por lo tanto, un número creciente de pacientes que reciben terapia sistémica neo adyuvante antes de la terapia de conservación de mama, especialmente en el grupo localmente avanzado o con inmunofenotipo triple negativo (TN) o HER2 puro. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de recidiva local y a distancia debido a su biología tumoral. Uno podría esperar que estos pacientes de alto riesgo pudieran beneficiarse del mejor control de la enfermedad logrado por la radioterapia intraoperatoria como un impulso a nivel de lecho durante el acto quirúrgico. Esta modalidad puede utilizar energía de electrones o rayos X. Con los electrones como un impulso intraoperatorio (IORT), después de la terapia sistémica primaria, se logra excelentes tasas de control local de 0 a 4 % en seguimientos de hasta 109 meses sin causar morbilidad adicional, proporcionando buen resultado estético, generándose una tendencia a la superioridad en comparación con el impulso externo.[4-6] Sin embargo, aún no se han publicado los resultados de los pacientes que han recibido IORT con una fuente de rayos X de 50 kV después de la quimioterapia neoadyuvante. Desde el año 2014, en el departamento de Radioterapia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) se está utilizando la modalidad de IORT con energía de Rayos X, por lo que es necesario conocer los resultados de recurrencia o metástasis en pacientes que recibieron post neoadyuvancia con quimioterapia.

El objetivo del presente estudio, es comparar los resultados del refuerzo con irradiación al lecho tumoral durante la cirugía de conservación de mama luego de la neoadyuvancia a base de quimioterapia (QNA) en pacientes con cáncer de mama TN y HER2 tratados en el INEN durante el periodo 2014 a 2016.

Este estudio es importante, ya que existe poco conocimiento respecto a los resultados en el control local empleando la radioterapia intraoperatoria luego de la QNA. Esto otorgará beneficio en este grupo de pacientes, identificando el comportamiento de la enfermedad, el periodo libre de enfermedad al emplear esta modalidad de refuerzo al lecho operatorio y beneficio institucional al disminuir los costos, así como el acortamiento de la duración del tratamiento.

MÉTODOS

Diseño del estudio

El presente estudio tiene un diseño observacional de corte transversal.

Población

Se incluyó a todos los pacientes con cáncer de mama TN o HER2 que fueron tratados durante el período del 2014 al 2016, y que cumplieron con los siguientes criterios de selección: Resultado de anatomía patológica de cáncer de mama, inmunohistoquímica HER2 o TN realizado en el INEN, tratamiento neoadyuvante a base de quimioterapia, sometidas posteriormente a cirugía de conservación. Se excluyeron a todas las pacientes que tenían segundo primario, resultado inmunohistoquímico incompleto, y HER2 (++) mas ausencia de resultado FISH.

Variables evaluadas

Se evaluó las siguientes características basales: edad, tamaño tumoral, compromiso ganglionar y

estadio. Las características post neoadyuvancia fueron: Respuesta patológica según Miller y Payne, compromiso ganglionar y estadio. También se evaluó el esquema de irradiación locorregional, modalidad de refuerzo al lecho, tiempo hasta el inicio de la teleterapia. Se determinó el tiempo de la detección de recurrencia local y a distancia luego de finalizado el tratamiento de irradiación. Se determinó la supervivencia global desde el diagnóstico hasta el fallecimiento.

Análisis estadístico

Los datos de este estudio fueron analizados mediante el sistema SPSS 23.0, usando estadísticos de frecuencia y dispersión; y para el cálculo de la supervivencia se utilizó la supervivencia de Kaplan - Meier.

Consideraciones éticas

El presente estudio contó con la aprobación del INEN, y debido a su naturaleza descriptiva no se utilizó consentimiento informado.

RESULTADOS

Se atendieron 2595 pacientes con cáncer de mama en el departamento de radioterapia durante el periodo de estudio (2014 - 2016), de los cuales 1516 pacientes presentaron la enfermedad en estadios IIA – IIIB. En total, 70 pacientes cumplieron con los criterios de selección, de ellas 48,6% (n=34) fueron HER2 y 51,4% (n=36) fueron TN.

Las pacientes presentaron una edad media de 48,97 años (DE=9,97) y 46,56 años (DE=11,31); tamaño tumoral prequimioterapia promedio de 5,6cm (DE=1,99) y 6,2cm (DE=2,12); con compromiso ganglionar pre-quimioterapia en 64,7% (n=22) y 63,9% (n=23) casos, para el grupo HER2 y TN, respectivamente. Después de la QNA, 44,1% (n=15) de los casos HER2 y 75% (n=27) de los casos TN presentaron respuesta histològica grado 5 según la clasificación de Miller & Payne. No se observó compromiso ganglionar en 61,8% (n=21) y 77,8% (n=28) de los pacientes HER2 y TN, respectivamente. Respecto al tiempo de inicio de la radioterapia externa adyuvante, el promedio fue de 12,4 semanas (DE=6,05) y 11,53 semanas (DE=5,22) en el grupo HER2 y TN, respectivamente. En el grupo de pacientes HER2, el esquema de radioterapia externa locorregional recibido posterior a la cirugía más frecuente fue el de 50 Gy en 25 sesiones continuando con sobre impresión al lecho operatorio de 16 Gy en 13 sesiones (38,3%), seguido del esquema 40,5 Gy en 15 sesiones, continuando con sobre impresión al lecho operatorio de 12,5 Gy en 13 sesiones (38,3%). En el grupo TN, el esquema mas frecuente fue el de 40,5 Gy en 15 sesiones, continuando con sobreimpresión al lecho operatorio de 12,5 Gy en 17 sesiones (47,1%), seguido del esquema 50 Gy en 25 sesiones, continuando con sobreimpresión al lecho operatorio de 16 Gy en 6 sesiones (19,4%). Las características clínicas de cada subtipo según la modalidad de BOOST se detallan en las **tablas 1 y 2.**

Al evaluarse los pacientes con tumores HER2 y TN de acuerdo a la modalidad de BOOST al lecho operatorio, la recurrencia local a nivel de la mama y axilar fue de 17,9% (n=5) para HER2 - Teleterapia y 0% (n=0) para HER 2 - IORT. Mientras que en tumores TN con Teleterapia, fue de 3,6% (n=1) a nivel axilar y en TN - IORT fue 12,5% (n=1) a nivel de la mama. La tasas de supervivencia libre de enfermedad local a los 36 meses fueron de 91,1% del grupo de teleterapia y 92,9% de IORT (p=0,99) **(Figura 1),** mientras que las tasas de supervivencia libre de enfermedad a distancia fueron de 89,3% en el grupo de teleterapia y 100% de IORT (p=0,25) **(Figura 2).** Las tasas de sobrevida global a los 50

Tabla 1. Características cínicas según modalidad de BOOST en pacientes HER2 y triple negativo.

Variable	Grupo									
	HER2	HER 2 - RIO		HER 2 - Teleterapia		TN	TN - RIO		TN - Teleterapia	
		Media	DE	Media	DE		Media	DE	Media	DE
Edad (años)										
	48,97	49,50	13,56	48,86	9,34	46,56	43,88	2,53	47,32	12,71
Tamaño pre neoadyuvancia (cm)										
	5,6	4,67	2,66	5,80	1,81	6,2	6,00	1,69	6,27	2,26
Tiempo de espera para la radioterapia externa adyuvante (sem)										
	12,4	11,50	6,95	12,61	5,96	11,53	12,63	4,50	11,21	5,45

Tabla 2. Distribución de las características clínico-patológicas según modalidad de BOOST en HER2 y triple negativo

Variable	Grupo							
	HER 2				Triple Negativo			
	IORT		Teleterapia		IORT		Teleterapia	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Estadiaje								
IIA	1	16,7	2	7,1	3	37,5	3	10,7
IIB	2	33,3	11	39,3	2	25,0	12	42,9
IIIA	1	16,7	8	28,6	1	12,5	7	25,0
IIIB	2	33,3	7	25	2	25,0	6	21,4
Compromiso ganglionar pre neoadyuvancia								
Sí	4	66,7	18	64,3	3	37,5	20	71,4
No	2	33,3	10	35,7	5	62,5	8	28,6
Respuesta patológica a la neoadyuvancia								
G2	0	0	5	17,9	0	0	1	3,6
G3	0	0	6	21,4	1	12,5	5	17,9
G4	0	0	8	28,6	0	0	2	7,1
G5	6	100	9	32,1	7	87,5	20	71,4
Compromiso ganglionar post neoadyuvancia								
Sí	1	16,7	12	42,9	1	12,5	7	25
No	5	83,3	16	57,1	7	87,5	21	75
Esquema de teleterapia								
40,5Gy[c]	0	0	0	0	2	25	0	0
45Gy[c]	3	50	0	0	4	50	0	0
50Gy[c]	3	50	0	0	2	25	0	0
40,5Gy + 12,5Gy	0	0	13	46,4	0	0	17	60,7
40,5Gy + 16Gy	0	0	1	3,6	0	0	2	7,1
50Gy + 10Gy	0	0	1	3,6	0	0	3	10,7
50Gy + 16Gy	0	0	13	46,4	0	0	6	21,4
Recurrencia local								
Ausente	6	100	23	82,1	7	87,5	27	96,4
Mama	0	0	2	7,1	1	12,5	0	0
Axila	0	0	2	7,1	0	0	1	3,6
Mama y axila	0	0	1	3,6	0	0	0	
Supervivencia libre de enfermedad Local								
36 meses	6	100	24	85,7	7	87,5	27	96,4
Supervivencia libre de enfermedad a distancia								
36 meses	6	100	24	85,7	8	100	26	92,9
Supervivencia global								
50 meses	6	100	24	85,7	8	100	27	96,4

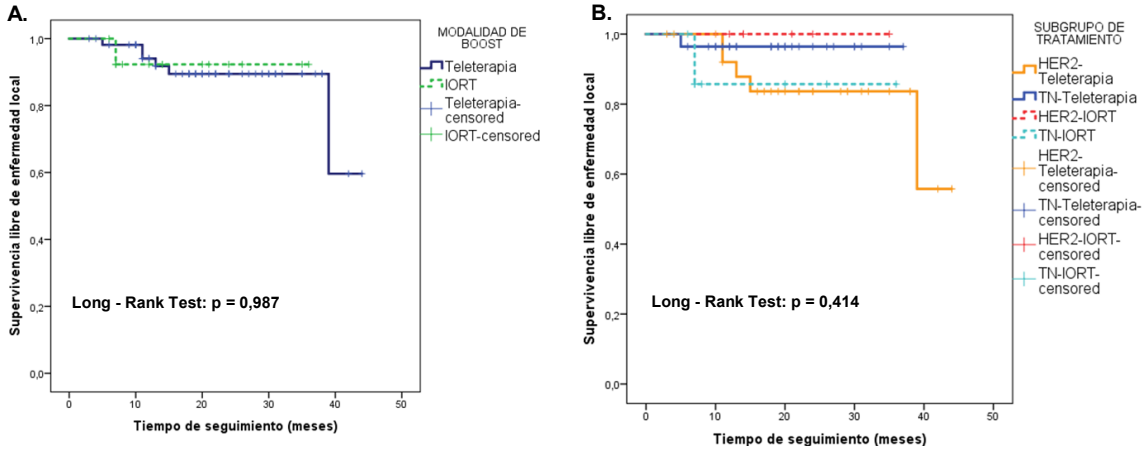


Figura 1. Supervivencia libre de enfermedad local. **(A)** Según modalidad de BOOST. (**B)** Según subtipo y modalidad de tratamiento.

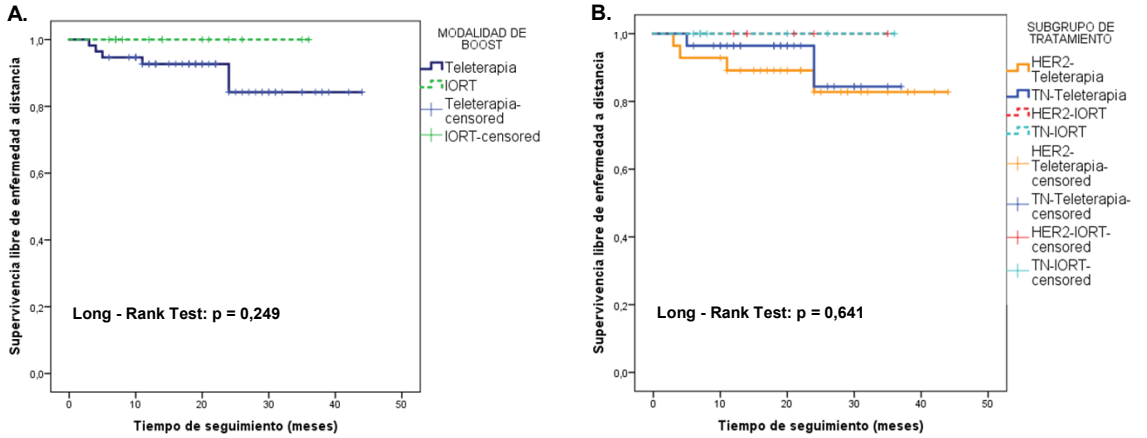


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad a distancia. **(A)** Según modalidad de BOOST. **(B)** Según subtipo y modalidad de tratamiento.

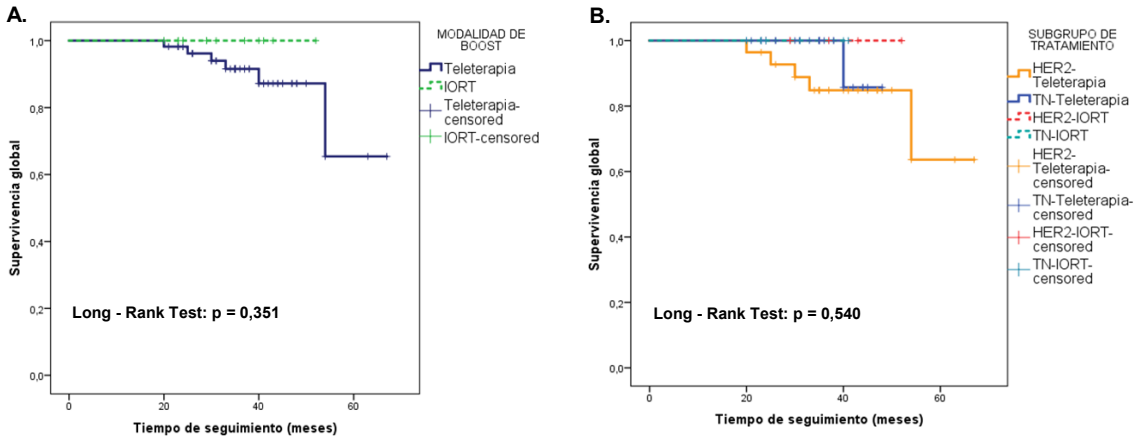


Figura 3. Supervivencia global. **(A)** Según modalidad de BOOST. **(B)** Según subtipo y modalidad de tratamiento.

meses fueron de 91,1% del grupo de teleterapia y el y 100% de IORT (p=0,35) **(Figura 3).**

DISCUSIÓN

En este estudio descriptivo comparamos el refuerzo al lecho tumoral mediante IORT frente a la radioterapia de haz externo para pacientes sometidas a cirugía de conservación de mama después de la QNA; además todas las pacientes recibieron irradiación externa de mama completa. Este estudio de grupos comparativos es el primero en el país en evaluar la eficacia de IORT con la fuente de rayos X de 50 Kv.

Encontramos que ambos tratamientos logran control local similar. Sin embargo, el estudio de Vaidya *et al.,* que evaluó pacientes tratados con IORT como un refuerzo intraoperatorio, sugirió que podría proporcionar tasas de control local superiores en la cirugía de conservación, siendo un estándar en algunos centros de Alemania y Estados Unidos.[7,8] Las pacientes que necesitan tratamiento de QNA generalmente tienen un alto riesgo de recaída local y a distancia asociado a una sobrevida global comprometida por el cáncer de mama.[7,8]

Por otro lado, Fastner *et al.* utilizaron en un análisis retrospectivo una técnica diferente, la radioterapia intraoperatoria a base de electrones (IOERT). Compararon 83 pacientes que recibieron IOERT con 26 pacientes que recibieron refuerzo convencional de radioterapia de haz externo (EBRT), encontrando una tendencia a la superioridad de IOERT en tasa de control local y locoregional.[4]

Los grupos de comparación tuvieron características similares, presentando tumoraciones grandes, compromiso ganglionar, y tiempo de espera para el inicio de la teleterapia alrededor de las 12 semanas; esto último fue debido más por inconveniente logístico que clínico. Ambos grupos recibieron los mismos esquemas de quimioterapia sin incluir trastuzumab como neoadyuvancia en el grupo HER2, obteniéndose tasas de respuesta patológica completa por encima del 70% en el subgrupo de TN - teleterapia, pero menor al 50% en el subgrupo de HER2 - teleterapia, siendo estos resultados distintos a los reportados en otras series.[9-12] Es probable que esta proporción de respuesta patológica completa disminuida en el grupo HER2 se deba a la ausencia del trastuzumab en este esquema neoadyuvante.

Durante el seguimiento no hubo muertes en el grupo IORT, mientras que el grupo de teleterapia la tasa de SG fue de 91,1% (85,7% en HER2 y 96,4% en TN). La tasas de SLEL fueron similares tanto a nivel global como en subgrupos de acuerdo al subtipo. Respecto a la supervivencia libre de enfermedad a distancia se observa un beneficio marcado en el grupo sometido a IORT sin presentar enfermedad a distancia. Estos resultados son similares al análisis de Kolberg sobre el refuerzo con IORT vs teleterapia en neoadyuvancia en estadio clínico II y III, siendo sus resultados a 5 años de estimación para SG de 96,7 vs 81,7, SLEL de 71% vs 88,5% y SLED de 95,1% vs 69%.[13] El estudio de Kolberg *et al.* de subgrupos comparativos de modalidad de refuerzo al lecho en HER2 y TN, mostró resultados similares con SLEL a 5 años para IORT vs teleterapia, obteniendo 83,3% vs 77% en HER2 y 87,5% vs 60% en TN; SG de 100% vs 91,7 en HER2 y 87,5% versus 74,1% en TN.[14] Este resultado favorable en los periodos libres de enfermedad a distancia y global, probablemente se deba al fenómeno de la influencia del IORT inmediato sobre el microambiente tumoral local y los fluidos de la herida operatoria causando efectos beneficiosos sistémicos, asociados a procesos inmunológicos ocasionados por los efectos abscopal, *bystander* y antiangiogénico. Se ha demostrado en líneas de células tumorales que el líquido proveniente de la cavidad postumorectomía estimula proliferación, movilidad e invasividad de las células de cáncer de mama, siendo este efecto anulado cuando el lecho recibe IORT.[15]

Los datos clínicos en este documento parecen respaldar la hipótesis de que el beneficio de IORT puede no estar limitado a evitar una falla marginal y control temporal sostenida. Sin embargo, nuestros resultados deben interpretarse con precaución. Aunque el beneficio de supervivencia tanto local como a distancia observado es similar a lo reportado, no podemos olvidar que el tamaño de muestra es relativamente pequeño, el seguimiento es temprano y el diseño retrospectivo. No obstante, como los datos de este estudio parecen favorecer a IORT, es poco probable que el uso de IORT como refuerzo del lecho tumoral después de la quimioterapia neoadyuvante sea perjudicial. Inclusive en poblaciones con tiempo de espera prolongado para el inicio de irradiación a toda la mama, es bastante beneficioso, por ofrecer seguridad y mayor eficacia.

El uso de refuerzo del lecho tumoral con IORT más una fuente de rayos X de 50 kV durante la cirugía de conservación de la mama después de la quimioterapia neoadyuvante es al menos no inferior a la radioterapia externa. Parece ofrecer beneficio tanto en el control local, distancia y supervivencia global la modalidad de refuerzo al lecho tumoral con IORT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, *et al.* GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. IARC CancerBase N0.1.
2. Lambertini M, Goldrat O, Barragan-Carrillo R, Viglietti G, Demeestere I, Villarreal-Garza C. Viable Options for Fertility Preservation in Breast Cancer Patients: A Fo-

cus on Latin America. Rev Invest Clin. 2017 Mar; 69 (2):103-113.
3. Huober J, von Minckwitz G, Denkert C, Viglietti G, Demeestere I, Villareal-Garza C. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the gepartrio study. Breast Cancer Res Treat. 2010 Nov; 124(1):133–140.
4. Fastner G, Reitsamer R, Ziegler I, Zehentmayr F, Fussl C, Kopp P, *et al*. IOERT as anticipated tumor bed boost during breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer – Results of a case series after 5-year follow-up. Int J Cancer. 2015 Mar; 136(5):1193–1201.
5. Lemanski C, Azria D, Thezenas S, Gutowski M, Saint-Aubert B, Rouanet P, *et al*. Intraoperative radiotherapy given as a boost for early breast cancer: long-term clinical and cosmetic results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Apr; 64(5):1410 – 5.
6. Sedlmayer F, Fastner G, Merz F, Deutschmann H, Reitsamer R, Menzel C, *et al.* IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: results of an ISIORT pooled analysis. Strahlenther Onkol. 2007 May; 183(2): 32 - 4.
7. Loibl S, Volz C, Mau C, Blohmer J, *et al.* Response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy i n 1,051patients with infiltrating lobular breast carcinoma. Breast Cancer Res Treat. 2014 Feb;144(1):153-62.
8. Krug D, Lederer B, Debus J, Uwe Blohmer J, Dan Costa S, Eidtmann H, *et al*. Relationship of omission of adjuvant radiotherapy to outcomes of locoregional control and disease-free survival in patients with or without pCR after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a meta-analysis on 3481 patients from the Gepar-trials. J Clin Oncol. 2015; 33:15_suppl, 1008-1008.
9. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, *et al.* Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005 Oct; 353(16):1659–1672.
10. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, *et al.* Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2011 Oct; 365(14):1273–1283.
11. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, Lester SC, Nunes RA, Kaelin CM, *et al.* Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. J Clin Oncol. 2003 Jan; 21(1):46–53.
12. Limentani SA, Brufsky AM, Erban JK, Jahanzeb M, Lewis D. Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer. J Clin Onco. 2007 Apr; 25(10):1232-8.
13. Kolberg HC, Loevey G, Akpolat-Basci L, Stephanou M, Fasching PA, Untch M, *et al.* Targeted intraoperative radiotherapy tumour bed boost during breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. Strahlenther Onkol. 2017 Jan; 193(1):62-69.
14. Kolberg HC, Loevey G, Akpolat-Basci L, Stephanou M, Fasching PA, Untch M, *et al.* Targeted Intraoperative Radiation Therapy Tumor Bed Boost During Breast-Conserving Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in TNBC and HER2 Positive Breast Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Oct; 96(2): E6-E7.
15. Vaidya JS, Bulsara M, Wenz F, Massarut S, Joseph D, Tobias J, et al. The lower non-breast cancer mortality with TARGIT in the TARGIT-A trial could be a systemic effect of TARGIT on tumor microenvironment. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013 Oct; 87(2): S240.

Fuente de financiamiento:
Este estudio fue financiado por el Departamento de Radioterapia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Agradecimientos:
Los autores agradecen al Plan Esperanza financiado por el gobierno peruano.

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/

Volumen 7 ■ Número 2 ■ Diciembre 2017

Carcinos Καρκίνος

Artículo original

Exactitud diagnóstica de la tomografía, endoscopía y ecoendoscopía para el estadiaje preoperatorio del cáncer gástrico

Diagnostic accuracy of tomography, endoscopy and echoendoscopy for the preoperative staging of gastric cancer

Fanny Via y Rada[1], César Torres[1], Eduardo Paz[1], Carmen García[1], Ricardo Paredes[1], José Montoya[1], Rebeca Serra[1], Paulo Castañeda[1], Zelideth Ramirez[1], Robert Villacorta[1], Frank Vasquez[1], Fernando Salas[1]

1, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud, Lima - Perú

RESUMEN

Introducción: El cáncer gástrico es la tercera neoplasia con mayor mortalidad a nivel mundial, reportándose en el 2012 alrededor de un millón de nuevos casos que causaron más de 720 mil muertes y representando en el Perú, la segunda neoplasia más frecuente (11,2%) con más de 12 mil casos diagnósticados entre los años 2006 - 2011. **Objetivo:** Determinar la exactitud diagnóstica en el estadiaje preoperatorio de la tomografía espiral multicorte (TEM), endoscopia y ecoendoscopía. **Métodos:** Se revisaron las historias clínicas de 116 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico operados en durante los años 2014—2015 en un hospital nacional, comparando los resultados obtenidos por TEM, endoscopía y ecoendoscopía con los hallazgos histopatológicos. **Resultados:** La edad media fue 66 años y el 60,3% (n=70) de los pacientes fueron varones. La exactitud diagnóstica para determinar la localización fue de 53,8% para la endoscopía/ecoendoscopía y de 41,3% para la TEM. La exactitud diagnóstica para determinar el estadiaje T fue de 57.9% para la ecoendoscopía y de 43,8% para la TEM; y para determinar el estadiaje N (ganglionar) fue de 57,9% para la ecoendoscopía y de 48,5% para la TEM. **Conclusiones:** En este estudio encontramos una baja exactitud diagnóstica de la TEM, endoscopía y ecoendoscopía en el estadiaje preoperatorio del cáncer gástrico para determinar la localización, T y N.

Palabras clave: Cáncer gástrico; exactitud diagnóstica; estadiaje preoperatorio

ABSTRACT

Introduction: Gastric cancer is the third neoplasm with the highest mortality worldwide, reporting in 2012 around one million new cases that caused more than 720 thousand deaths and representing in Peru, the second most frequent neoplasm (11.2%) with more than 12 thousand cases diagnosed between 2006 and 2011. **Objective:** To determine the diagnostic accuracy of multislice spiral tomography (MSCT), endoscopy and echo-endoscopy in the preoperative staging. **Methods:** We reviewed the medical records of 116 patients older than 18 years with a diagnosis of gastric adenocarcinoma operated in the years 2014-2015 in a national hospital, comparing the results obtained by MSCT, endoscopy and endoscopy with the histopathological findings. **Results:** The mean age was 66 years and 60.3% of the patients were male (n = 70). The diagnostic accuracy to determine the tumor location was 53.8% for endoscopy / endoscopy and 41.3% for TEM. The diagnostic accuracy to determine the stage T was 57.9% for echo-endoscopy and 43.8% for TEM; and to determine the staging N (lymph node) was 57.9% for echoendocopy and 48.5% for TEM. **Conclusions:** In this study we found a low diagnostic diagnosis of TEM, endoscopy and endoscopy in the preoperative stage of gastric cancer for localization, T and N.

Keywords: Gastric cancer; diagnostic accuracy; preoperative staging

Autor para correspondencia:
Fernando Salas Sánchez
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud, Lima - Perú
Avenida Miguel Grau 800, La Victoria
Lima 13 – Perú
Teléfono: ++511 3242983
Email: fernandosalassanchez@gmail.com

Recibido el 18 de octubre de 2017
Aceptado para publicación el 12 de diciembre de 2017

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es un importante problema de salud pública que representa a nivel mundial el quinto cáncer más frecuente, y el tercero con mayor mortalidad. En el año 2012 se reportaron más de 950 mil nuevos casos y más de 720 mil muertes por causa de esta enfermedad.[1] En Perú, representa la segunda neoplasia más frecuente (11,2%), reportándose entre los años 2006 - 2011 un total de 12 217 casos registrados.[2]

La planificación del tratamiento del cáncer y la determinación de los factores pronósticos implica además de otros, la precisión de la extensión de la enfermedad neoplásica mediante un correcto estadiaje por el sistema TNM.[3,4] Para el estadiaje del cáncer gástrico, existen diversos procedimientos como: la tomografía espiral multicorte (TEM) para determinar la enfermedad locorregional y sistémica, y la ecoendoscopía para tipificar la profundidad de la infiltración de la pared gástrica y el compromiso ganglionar perigástrico. Ambas técnicas son útiles para la localización de la lesión tumoral primaria, esperando que una adecuada precisión de estos factores determinen a la cirugía o a la terapia sistémica como las modalidades de tratamiento iniciales, así como la secuencia terapéutica pertinente (cirugía más adyuvancia o terapia perioperatoria).

El presente trabajo tiene como objetivo evaluar la precisión de TEM y de los procedimientos endoscópicos (endoscopía y ultrasonografía endoscópica) para la determinación de la localización, profundidad tumoral y extensión de la enfermedad locorregional. Asimismo, se compararon los resultados de estas técnicas con los observados en los estudios anatomo-patológicos (AP) de las piezas operatorias obtenidas por medio de la gastrectomía terapéutica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El presente trabajo es de tipo retrospectivo.

Población

Durante el período enero 2014 y diciembre 2015, se revisaron las historias clínicas de 116 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico y mayores de 18 años. Las piezas quirúrgicas completas fueron enviadas a anatomía patológica y estadificadas según la clasificación TNM. Se excluyeron a los pacientes con diagnóstico AP de linfoma gástrico, sarcomas y otros tumores de estirpe mesenquimal, así como aquellos que habían recibido terapia sistémica primaria, sea como neoadyuvancia o como modalidad perioperatoria.

Recolección de datos

Se elaboró una ficha donde se consignaron, además de los datos demográficos habituales, la localización del tumor primario por tomografía y/o por los estudios endoscópicos y el reporte AP de la pieza operatoria. La misma consideración se hizo para la precisión de la profundidad de la lesión primaria (T), compromiso ganglionar (N), y la presencia de enfermedad metastásica intra abdominal (M).

Evaluación de la exactitud diagnóstica (ED)

Relación, expresada en porcentaje, de la concordancia entre la localización y las categorías TNM, determinadas por los estudios de estadiaje (tomografía, endoscopía y ecoendoscopía) con las encontradas en el resultado AP.

Determinación de la extensión metastásica intra abdominal

La concordancia se estableció cuando el compromiso intra abdominal coincidía con el resultado AP, ya sea como carcinomatosis peritoneal, infiltración específica de un órgano o presencia de ascitis franca. La extensión de la disección ganglionar fue definida por el número de ganglios o por los grupos ganglionares informados en la patología. Se catalogó de la manera siguiente: D0 para el número de ganglios analizados menor de 15 o los grupos ganglionares disecados no llegaban hasta la estación 6; D1 para el número de ganglios analizados entre 15 y 25, o grupos ganglionares disecados correspondían hasta la estación 6; D2 para el número de ganglios analizados mayor de 25, o cuando los grupos ganglionares disecados llegaban hasta la estación 12.[5]

Análisis estadístico

Se elaboró una base de datos con el programa SPSS v23 para realizar el análisis estadístico. Las variables cuantitativas se expresaron en números absolutos y porcentajes.

RESULTADOS

Características generales de los pacientes

De los 116 pacientes con adenocarcinoma gástrico; el 60,3% (n=70) estaba conformado por varones y el 39,7% (n=46) por mujeres; siendo la edad media de 66 años (DE = 15,91; rango: 30 - 94 años). De acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para cáncer gástrico, la mayoría de los casos correspondieron al tipo tubular con un 33,6% (n=39). Con respecto al grado de diferenciación, sólo el 19,8% (n=23) se encontraron bien diferenciados mientras que el 57,8% (n=67) se encontraron pobremente diferenciados **(Tabla 1).**

Tabla 1. Características generales de los pacientes

	N	%
Sexo		
Masculino	70	60,3
Femenino	46	39,7
Grupos etarios		
30 a 49 años	19	17,2
50 a 69 años	41	35,4
70 a 94 años	56	47,4
Histología OMS		
Tubular	39	33,6
Anillo de sello	37	31,9
Tubulopapilar	14	12,1
Medular	8	6,9
Otros	18	15,5
Grado de diferenciación		
Bien diferenciado	23	19,8
Moderadamente diferenciado	26	22,4
Pobremente diferenciado	67	57,8
Localización		
Unión gastroesofágica	15	12,9
Cuerpo	28	24,1
Fondo	17	14,7
Antro	49	42,2
Píloro	7	6
Estadiaje T patológico		
Tx	1	0,9
T1	15	12,9
T2	12	10,3
T3	49	42,2
T4	39	33,6
Estadiaje N patológico		
N(+)	80	69,0
N(-)	36	31,0
Disección ganglionar		
• **Por número de ganglios**		
D0	7	6
D1	37	31,9
D2	72	62,1
• **Por grupos ganglionares**		
D0	5	4,3
D1	40	34,5
D2	71	61,2

Además, se tuvo acceso a los resultados de endoscopía o ecoendoscopía en el 56% (n=65) del total de los casos y se encontró una ED de 53,8% para la localización tumoral para cualquiera de las dos metodologías endoscópicas.

En 104 del total de pacientes, se pudo tener acceso a la tomografía, de los cuales se observó que 78 tomografías fueron realizadas con solución contrastada por vía oral y endovenosa, y 26 fueron realizadas con contraste sólo por vía oral. Se encontró que el antro estuvo comprometido en un 30,8%; el cuerpo 19,2%; el cardias en 7,7%; el fondo en 7,7%; y el píloro en 1,9% de los casos. En el 29,7% (n=31) de los casos no se identificó la localización de la lesión neoplásica por medio de la evaluación tomográfica. La exactitud diagnóstica para localización del primario mediante tomografía fue de 41,3% (n=43).

Exactitud diagnóstica

En relación al estadiaje T, este fue posible de determinar en el 85,5% (n=89), la ED de la tomografía fue de 43,8% (n=39). Entre los 19 pacientes que contaban con ecoendoscopia, la ED para el estadiaje T fue de 57,9% (n=11) **(Tabla 2).** Para el estadiaje N, la exactitud diagnóstica de la tomografia fue de 48,5% (50/104). Adicionalmente observamos que en los N(+) la concordancia fue de 73,1% (19/26) y para los N(-) 40,3% (31/78). Asimismo, la ED de la ecoendoscopía en lo referente al compromiso ganglionar fue de 57,9% (11/19). En los casos en los que la ecoendoscopía informó ganglios positivos, la concordancia fue de 66,7% y para ganglios negativos 56,3% **(Tabla 3).**

En 10,6% (11/104) de los casos estudiados, el estudio AP demostró carcinomatosis peritoneal, la cual no fue evidencia en ningún caso por tomografía. En lo referente a la extensión de la disección ganglionar, por el número de ganglios resecados, el porcentaje de cirugías D0 fue de 6%, D1 de 31,9% y D2 de 62,1% (sobre un n=116) y según los grupo ganglionares disecados, D0 correspondió a 4,3%; D1 a 34,5% y D2 a 61,2% de los casos.

DISCUSIÓN

En este estudio presentamos la experiencia clínica de 116 pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico en un hospital general. Es importante resaltar que en el perfil epidemiológico el sexo masculino fue el más frecuente, en una relación de 2 a 1 con respecto al sexo femenino, esto difiere a otras series peruanas donde la relación es de aproximadamente 1 a 1.[6]

Tabla 2. Exactitud diagnóstica (ED) para el estadiaje T por tomografía espiral multicorte (TEM) y ecoendoscopía

Estadiaje T	TEM			Ecoendoscopia		
	n	Concord. con AP	ED	n	Concord. con AP	ED
Tis	10	0	0%	-	-	-
T1				2	2	100%
T2	73	35	47,9%	4	1	25%
T3				10	7	70%
T4	6	4	66,7%	3	1	33,3%

* En 15 pacientes no fue posible determinar el tumor por tomografía

Tabla 3. Exactitud diagnóstica para el estadiaje ganglionar por tomografía espiral multicorte (TEM) y ecoendoscopía

		AP	
		N(+)	N(-)
TEM	N(+)	19	7
	N(-)	47	31
Ecoendoscopía	N(+)	2	1
	N(-)	8	9

Con respecto al tipo histológico según la OMS, la distribución en nuestra serie fue similar con lo reportado en otras casuísticas, salvo la alta frecuencia de carcinoma medular (6%), un tipo histológico de buen pronóstico caracterizado por una densa infiltración linfocitaria donde las series reportan una incidencia menor al 3%.[7]

En cuanto a la ED entre los diversos estudios y los encontrados en el reporte AP de la pieza operatoria, apreciamos que la localización del primario mediante la tomografía, presentaba una ED inferior al 50%, este valor difiere a los reportados por Cidon y Jiménez en el 2009, donde la ED fue de 77%. [8] Es importante señalar que en nuestra serie la concordancia fue considerablemente mayor para los tumores de localización antral donde alcanzó valores cercanos al 80%, esto es entendible ya que usualmente las lesiones proximales son difíciles de apreciar por el normal engrosamiento de los tejidos blandos que ocurre en la unión gastroesofágica debido a la reflexión de los ligamentos diafragma esofagicos y del ligamento gastrohepático a nivel de la curvatura menor.[9]

Para el estadiaje T, la ED de la tomografía fue de aproximadamente el 44%, con una mayor precisión para los estadíos avanzados, principalmente T4 con un 66,7%. Los resultados encontrados en la serie se encuentran por debajo de los reportados en la literatura internacional, una revisión sistemática publicada en el 2007 encontró una ED que varía entre el 77,8 y 100%; además de una sensibilidad y especificidad para determinar el compromiso de la serosa (T4) cercanos al 100%[10]. En un meta-análisis publicado en el 2012 por Seevaratnam *et al.,* los resultados reportados también indican una ED de T de 71,5%, y en el análisis para T1, T2, T3 y T4 de 63, 72, 75 y 75% respectivamente.[11] Los resultados obtenidos en la experiencia clínica mostrados en nuestra serie, pueden ser explicados debido a que no todas las tomografías fueron realizadas con protocolo para estómago (HIDROTHEM).

El estadiaje T por ecoendoscopía presentó una ED mayor a la obtenida por tomografía en el análisis global (57,9% vs 43,8%) principalmente en los estadíos clínicos tempranos. La ecoendoscopía es una de las herramientas más estudiadas para el estadiaje regional, un meta análisis publicado en el 2015 por Mocellin *et al*., reportó una ED superior al 80%, especialmente para diferenciar T1-T2 de T3-T4 con una sensibilidad y especificidad de 86% y 91% respectivamente; sin embargo, cabe resaltar que dentro de las limitaciones de la ecoendoscopía se encuentra que es un examen con una variabilidad importante ya que muchos factores pueden alterar su rendimiento tales como el equipo de ultrasonografía, la experiencia del operador, el tamaño y el tipo de lesión, siendo frecuente la sobreestimación del T en las lesiones ulceradas.[12,13]

El estadiaje ganglionar preoperatorio para el cáncer gástrico continúa siendo insatisfactorio, y es debido principalmente porque hasta el momento no se cuentan con criterios radiológicos uniformes que aseguren una alta sensibilidad y especificidad. En este estudio la precisión por tomografía para los pacientes con enfermedad ganglionar positiva fue del 73,1% y para los ganglios negativos de 40,3%; estos resultados son superponibles a los publicados en otras series y dejan en evidencia que en los pacientes con enfermedad ganglionar negativa debería de recurrirse a exploraciones diagnósticas complementarias, tales como la ecoendoscopía y/o la laparoscopía de estadiaje.

En los datos obtenidos resalta la necesidad de la laparoscopía, sobretodo porque permitiría la demostración de la enfermedad diseminada intraabdominal, ya que las técnicas de imágenes demostraron un rendimiento deficitario (0/11 casos) que obviamente implicaría pronósticos y actitudes terapéuticas diferenciadas.

En más del 90% de nuestros casos la cirugía realizada fue la adecuada (D1 o D2), por lo que creemos que los limitados porcentajes obtenidos de ED requieren de una mayor comprensión de los operadores de los exámenes de ayuda diagnóstica, de la trascendencia de la estadificación TNM para una adecuada decisión terapéutica, así como también, de la necesidad de establecer un grupo de especialistas dedicados exclusivamente a las patologías neoplásicas.

Del mismo modo es importante resaltar que los resultados obtenidos podrían ser consecuencia de la comparación de modalidades de diagnóstico diferentes (ecoendoscopía y tomografía espiral multicorte) partiendo de una base irregularmente establecida, es decir, 19 procedimientos ecoendoscópicos versus 104 tomografías. Asimismo, es importante señalar que la correcta interpretación de cualquier técnica diagnóstica debe provenir del empleo de protocolos específicos de ejecución y preferentemente revisados por subespecialistas, en este caso del área oncológica, los cuales son conocedores en mayor profundidad de la historia y características de las patologías neoplásicas. Es por ello que la falta de estos conocedores en hospitales generales, como en el que realizamos éste estudio, evidencia la insuficiencia de los métodos de diagnóstico actuales para precisar la correcta extensión de la enfermedad neoplasia gástrica, lo cual podría estar causando que un gran porcentaje de pacientes esté incorrectamente estadificado.

En conclusión, podemos afirmar que las técnicas empleadas por si solas son insuficientes para la correcta determinación del estadiaje clínico de los pacientes; y por lo tanto, es necesario la combinación de ellas para una correcta definición de

la extensión tumoral y subsecuentemente una apropiada decisión y secuencia terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. 2012; Available from: http://globocan. iarc.fr.
2. Análisis de la Situación del Cáncer en el Peru, 2013. Dirección general de Epidemiología. Lima. Ministerio de salud. Noviembre 2013.
3. Kovoor PA, Hwang J. Treatment of resectable gastric cancer: current standards of care. Expert Rev Anticancer Ther. 2009;9(1):135–42.
4. Biondi A, Hyung WJ. Seventh Edition of TNM Classification for Gastric Cancer. J Clin Oncol. 10 de noviembre de 2011;29(32):4338-9.
5. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology—part II. Jpn. J Surg. 1981;11:127–39.
6. Naghavi M, Whang H, Lozano R et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;385(9963): 117–71.
7. Dogan M., Savas B., Utkan G., Bayar S., Ensari A., Icli F. A rare gastric neoplasm: gastric medullary carcinoma. Medical Oncology. 2011;28(4):945–947.
8. Cidon E., Jimenez I.Gastric Adenocarcinoma: Is Computed Tomography (CT) Useful in Preoperative Staging?. Clin Med Oncol. 2009; 3: 91–97.
9. Ba-Ssalamah A, Prokop M, Uffmann M, y cols. Dedicated Multidetector CT of the Stomach: Spectrum of Diseases. RadioGraphics 2003; 23: 625.
10. Kwee R, Kwee T. Imaging in Local Staging of Gastric Cancer: A Systematic Review. Journa of Clinical Oncology. Volume 25 _ number 15 _ may 20 2007.
11. Seevaratnam.How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis. Gastric Cancer 2012 15 (Suppl 1):S3–S18.
12. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locorregional staging of primary gastric cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 2. Art. No.: CD009944.
13. Bentley-Hibbert, Schwart L.Use of Imaging for GI Cancers. Journal of clinical oncology. Volume 33 _ number

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/

Volumen 7 ■ Número 2 ■ Diciembre 2017

Carcinos Καρκίνος

Artículo original

Impacto de la tomografía por emisión de positrones asociada con la tomografía computarizada en el manejo del cáncer de mama en Oncosalud

Impact of positron emission tomography - computed tomography on breast cancer management in Oncosalud

Edgar Yana[1], Daniela Moscol[1], Susan Nieto[1], Jorge Guerrero[1]

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

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente que afecta a las mujeres a nivel mundial, y el segundo más frecuente en el Perú. En los últimos 30 años, en Perú la incidencia de este tipo de cáncer ha incrementado a 34 por 100 000 mujeres, con una tasa de mortalidad de 10,8 por 100 000. **Objetivo:** Determinar el impacto de la tomografía por emisión de positrones asociada con la tomografía computarizada (PET/CT) en el estadiaje y tratamiento del cáncer de mama en pacientes de Oncosalud durante el período 2011 - 2015. **Métodos:** Estudio retrospectivo en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que tuvieron un estudio de PET/CT. **Resultados:** Se identificaron 112 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. El tipo histológico más frecuente fue ductal infiltrante y la mayor cantidad de pacientes debutó con un estadio clínico II. El subtipo más frecuente fue Luminal B HER2-. La indicación de PET/CT más frecuente fue la sospecha de recurrencia, siendo negativo en la mayoría de los casos. Este estudio encontró un impacto del PET/CT de 46,4% (n=52) en el manejo de pacientes con cáncer mama. Al analizar el grupo de sospecha de recurrencia, se encontró que los sitios más frecuentes de recurrencia fueron a nivel ganglionar y en huesos, presentando ambas frecuentemente tertil inferior ($SUV_{máx}$ [valor de captación estándar máximo] <6). El fenotipo inmunohistológico con mayor recurrencia con PET/CT positivo fue el triple negativo, observándose que las metástasis recurrentes se presentan frecuentemente con tertil inferior ($SUV_{máx}$ <6) y que las metástasis recurrentes de Luminal B HER2- se presentan frecuentemente con tertil superior ($SUV_{máx}$ >10). El estadio clínico con mayor recurrencia con PET/CT positivo es el Estadio II. **Conclusión:** El impacto del PET/CT en el manejo de pacientes con cáncer mama fue de 46,4%; hallazgo que está dentro del estándar esperado según la literatura.

Palabras clave: PET/CT; cáncer de mama; supervivencia; recurrencia.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most frequent neoplasm that affects women worldwide, and the second most frequent cancer in Peru. In the last 30 years, in Peru the incidence of this type of cancer has increased to 34 per 100 000 women, with a mortality rate of 10.8 per 100 000. **Objective:** To determine the impact of positron emission tomography - computed tomography (PET/CT) in the staging and treatment of breast cancer in patients of Oncosalud during the period 2011 - 2015. **Methods:** Retrospective study in patients diagnosed with breast cancer who had a PET/CT in Oncosalud. **Results:** We identified 112 patients who met the inclusion criteria. The most frequent histological type was the infiltrating ductal and the greater number of patients debuted with a clinical stage II. The most frequent subtype was Luminal B HER2-. The most frequent indication for PET/CT was the suspicion of recurrence, being negative in the majority of cases. This study found an impact of PET/CT of 46.4% (n = 52) in the management of patients with breast cancer. When analyzing the suspected recurrence group, it was found that the most frequent sites of recurrence were lymph node and bone, presenting a lower standard uptake defect (SUV_{max} [maximum uptake value] <6). The immunohistological phenotype with the highest recurrence with positive PET/CT was triple negative, observing that recurrent metastases are frequently less than tertile (SUV_{max} <6) and that recurrent metastases of Luminal B HER2- frequently occur with higher tertile (SUV_{max}> 10). Stage II with the greatest recurrence with PET/CT. **Conclusion:** The impact of PET/CT in the management of patients with cancer was 46.4%, a finding that is within the expected standard according to the literature.

Keywords: PET/CT; breast cancer; survival; recurrence.

Autor para correspondencia:
Edgar Yana Pari
Departamento de Radiodiagnóstico, Oncosalud - AUNA
Av. Guardia Civil 571 - San Borja.
Lima 41 – Perú
Teléfono: ++511 5137900
Email: eyanapari@gmail.com

Recibido el 16 de agosto de 2017
Aceptado para publicación el 7 de diciembre de 2017

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres, tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo. Su incidencia varía mucho en todo el mundo, con tasas que van desde 27 por 100 000 mujeres en África Central y Asia Oriental, hasta 92 por 100 000 mujeres en Norteamérica. Es la quinta causa de muerte por cáncer a nivel mundial y, aunque es la causa principal de muerte por cáncer en mujeres que viven en regiones menos desarrolladas (14,3% del total), actualmente es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres que viven regiones más desarrolladas (15,4% del total) después del cáncer de pulmón.[1] La tasa de supervivencia es mayor en países desarrollados (80% a más) como Norteamérica, Suecia, Japón, Finlandia y Australia; en contraste con los países subdesarrollados (inferior a 40%) como Algeria; debido principalmente a la falta de programas de detección temprana.[2] En el Perú, en los últimos 30 años, el cáncer de mama ha incrementado su incidencia a 34 por 100 000 mujeres, con una tasa de mortalidad de 10,8 por 100 000 mujeres. Actualmente, es el cáncer más frecuente que afecta a las mujeres que viven en Lima y Arequipa.[3]

El avance de los métodos para la detección temprana, la estadificación y el tratamiento de cáncer de mama han producido una disminución constante de la mortalidad. Múltiples estudios han demostrado que la presencia y extensión de la metástasis ganglionar locorregional es el factor más importante para el pronóstico de cáncer de mama. La tasa de supervivencia relativa a 5 años disminuye según la etapa de presentación, desde 99% en ausencia de metástasis nodal, 84% para enfermedad locorregional, hasta 23% para metástasis a distancia. Sin embargo, la mayoría de los pacientes diagnosticados con cáncer de mama no tienen enfermedad locorregional ni metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, sino que se limita a la mama; reflejando los intensos esfuerzos en la detección precoz.[4]

La tomografía por emisión de positrones asociada con la tomografía computarizada (PET/CT) es un método de diagnóstico por imagen hibrido que continúa evolucionando a medida que el grado de evidencia y su impacto en el manejo de cáncer de mama crece. La PET/CT detecta con precisión y caracteriza los tumores primarios de mama; así como también, detecta la enfermedad locorregional y metástasis a distancia. Además, puede proporcionar información sobre la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y pronóstico. Sin embargo, a pesar de estos factores, la PET / CT aún no ha mostrado mejoría en la supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global.[5]

La PET/CT en el Perú tiene pocos años, y dado que la mayoría de indicaciones son de pacientes oncológicos y al no tener estadística sobre este nuevo método, este trabajo tiene como objetivo determinar el impacto de la PET/CT en el estadiaje y tratamiento del cáncer de mama en pacientes de Oncosalud.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El presente trabajo de investigación es de tipo analítico, retrospectivo y observacional.

Población

Se analizaron las historias clínicas de pacientes afiliados a Oncosalud con diagnóstico de cáncer de mama que tuvieron un estudio de la PET/CT, la información fue brindada por el servicio de Epidemiología de Oncosalud. Para el análisis solo se incluyeron pacientes con informe completo de PET/CT en la historia clínica, realizado en el período entre el 1 de enero del 2011 y 31 de diciembre del 2015.

Características evaluadas

- Características Clínicas: Edad, estadiaje clínico y el impacto de la PET/CT en el manejo del cáncer.
- Características inmunohistológicas: tipo de tumor, tipo inmunohistológico y estadio patológico.
- Características morfológico - metabólicas: motivo de la PET/CT, resultado de la PET/CT, sitio de metástasis o recurrencia, nivel de $SUV_{máx}$.

Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo a través de frecuencias, porcentajes y medidas de resumen. Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS v22.0.

Consideraciones éticas

El presente estudio contó con la aprobación del INEN y debido a su naturaleza retrospectiva no se utilizó consentimiento informado.

RESULTADOS

En el período del 2011 al 2015 se identificaron 112 pacientes que se realizaron una PET/CT. La mediana de la edad fue 51,4 años (32 - 86 años) al momento del diagnóstico inicial del cáncer de mama.

El tipo histológico más frecuente de cáncer de mama fue el ductal, reportado en el 87,5% (n=98) de pacientes. El estadio clínico más frecuente fue el estadio II, presente en 61,6% (n=69) de pacientes; por el contrario, el 5,4% (n=6) presentaban estadio

III. El fenotipo inmunohistológico más frecuente fue el Luminal B HER2- en el 35,7% (n=40) de pacientes y el menos frecuente fue el Luminal B HER2+ en el 11,6% (n=13). Además, se observó que el 22,3% (n=25) del total de pacientes debutó con un estadio clínico II y Luminal B HER2- **(Tabla 1).**

El motivo más frecuente para indicar una PET/CT fue la sospecha de recurrencia en 70,5% (n=79) de pacientes, seguido por motivos como el reestadiaje en 13,4% (n=15) de pacientes, estadiaje en 12,5% (n=14) de pacientes y seguimiento en 3,6% (n=4) de pacientes. El resultado de la PET/CT más frecuente fue negativo en 52,7% (n=59) de pacientes, seguido por recurrencia en 33,3% (n=37) de pacientes **(Tabla 2).** Además, se encontró que hubo impacto de la PET/CT en 46,4% (n=52) de pacientes, en los cuales se optó por un cambio de esquema de terapia, cirugía, cambio de estadío, entre otros. No hubo impacto de la PET/CT en el 53,6% (n=60) de pacientes, por lo que 45 pacientes continuaron con el mismo tratamiento y 15 permanecieron en observación **(Tabla 3).**

Tabla 1. Características clínico - patológicas de los pacientes afectados con cáncer de mama que tuvieron un estudio PET/CT

	N°	%
Pacientes	112	100
Edad: Mediana [Rango]	51,4 [32 – 86]	
Histología		
Ductal	98	87,5
Lobulillar	10	8,9
Otros	4	3,6
Estadio T		
T1	44	39,3
T2	57	50,9
T3	7	6,2
T4	4	3,6
Ganglios linfáticos		
N0	47	42,0
N1	61	54,5
N2	3	2,7
N3	1	0,9
Estadio M		
M0	98	87,5
M1	14	12,5
Estadio al diagnóstico		
I	23	20,5
II	69	61,6
III	6	5,4
IV	14	12,5
Tipo Inmunohistológico		
Luminal A	15	13,4
Luminal B HER2-	40	35,7
Luminal B HER2+	13	11,6
HER2+	15	13,4
Triple negativo	29	25,9

Tabla 2. Correlación entre el motivo y resultados de los PET/CT realizados en pacientes con cáncer de mama

MOTIVO DE PET/CT	RESULTADOS DE PET/CT					
	Negativo	Respuesta completa	Respuesta parcial	Estable	Recurrencia	Progresión
Estadiaje	8	0	0	0	0	6
Reestadiaje	6	1	3	1	0	4
Seguimiento	3	0	0	1	0	0
Sospecha de recurrencia	42	0	0	0	37	0

Con respecto a los resultados de tomografía, se encontró una sensibilidad de 75,6%, especificidad de 59,5%, valor predictivo positivo de 62,2% y valor predictivo negativo de 73,5%. Asimismo, se encontraron 17 falsos positivos y 9 falsos negativos.

La recurrencia fue confirmada mayormente por seguimiento clínico-radiológico. Los sitios más frecuentes de recurrencia fueron a nivel ganglionar en 34,6% (n=18) de pacientes y en los huesos en 30,7% (n=16) de pacientes; observándose que sus niveles de $SUV_{máx}$ con mayor frecuencia se ubican en el tertil inferior ($SUV_{máx}$ <6). Además, se observó que los principales fenotipos inmunohistológicos que tuvieron más sitios de recurrencia, fueron el triple negativo con 22 sitios de recurrencia (40%) y el Luminal B HER2- con 20 sitios de recurrencia (36.3%) **(Tabla 4).**

Los fenotipos inmunohistológicos fueron con mayor recurrencia con PET/CT positivo son triple negativo con 19% (n=15) de pacientes y Luminal B HER2- con 15% (n=12) de pacientes. Observándose que los sitios de recurrencia de triple negativo se presentan frecuentemente en el tertil inferior ($SUV_{máx}$ <6) con 22,8% (n=8) de pacientes, y que los sitios de recurrencia de Luminal B HER2- se presentan frecuentemente en el tertil superior ($SUV_{máx}$ >10) con 17,1% (n=6) de pacientes **(Tabla 5).**

Los estadios clínicos con mayor frecuencia de sospecha de recurrencia fueron el estadio II con 64,5% (n=51) de pacientes y el estadio I con 20,2% (n=16) de pacientes, siendo el estadio II el de mayor recurrencia con PET/CT positivo con 27,8% (n=22) de pacientes y que se presenta frecuentemente en el tertil inferior ($SUV_{máx}$ <6) con 25,7% (n=9) de pacientes **(Tabla 6).**

DISCUSIÓN

Este estudio encontró un impacto de la PET/CT de 46,4% en el manejo de pacientes con cáncer mama, hallazgo que está dentro del estándar esperado según la literatura. Algunos reportes del impacto de la PET/CT son: 54% encontrado por Champion *et al.*, 51% encontrado por Radan *et al.* y 44% encontrado por Grahek *et al.*[7,9,10]

Se encontró una recurrencia en 33,3% (n=37) de pacientes, hallazgo que se aproxima a lo hallado en

Tabla 3. Impacto del PET/CT en pacientes con cáncer de mama

	N	%
TIPO DE IMPACTO		
Cambio de esquema de QT/RT/H	20	
Cirugía	13	
Inicio de esquema de QT/RT/H	9	46,4
Cambio de estadio	7	
Radioterapia	3	
NO IMPACTO		
Observación	15	53,6
Mismo tratamiento	45	
Total	112	100

Tabla 4. Sitios de recurrencia de cáncer de mama de acuerdo a los niveles de $SUV_{máx}$ por tertil y los tipos inmunohistológicos en pacientes que tuvieron un PET/CT

Sitios de recurrencia	Niveles de $SUV_{máx}$ por Tertil			Tipo Inmunohistológico				
	<6	6-10	>10	Luminal A	Luminal B HER2-	Luminal B HER2+	HER2+	Triple Negativo
Ganglios	10	5	3	3	7	1	1	6
Hígado	0	1	1	1	0	1	0	0
Hueso	11	1	4	0	8	1	2	6
Local	2	0	0	0	0	0	0	2
Mediastino	0	1	1	0	2	0	0	0
Pulmón	2	3	3	2	3	0	0	5
Otros	3	0	1	1	0	0	0	3

Tabla 5. Distribución tipo inmunohistológico de cáncer de mama de acuerdo a los niveles de $SUV_{máx}$ por tertil y al estado de recurrencia determinado con PET/CT

Tipo Inmunohistológico	Niveles de $SUV_{máx}$ por Tertil			Recurrencia PET/CT	
	<6	6-10	>10	Si	No
Luminal A	2	0	2	2	6
Luminal B HER2-	4	1	6	5	6
Luminal B HER2+	0	3	0	12	19
HER2+	3	0	0	3	4
Triple Negativo	8	4	2	15	7

Tabla 6. Distribución del estadío clínico del cáncer de mama de acuerdo a los niveles de $SUV_{máx}$ por tertil y al estado de recurrencia determinado con PET/CT

Estadío clínico	Niveles de $SUV_{máx}$ por Tertil			Recurrencia PET/CT	
	<6	6-10	>10	Si	No
I	3	1	2	7	9
II	9	6	6	22	29
III	1	1	1	3	2
IV	4	0	1	5	2

la literatura (recurrencia de un 30%).[7,8]

El cáncer de mama triple negativo es el fenotipo inmunohistológico con mayor recurrencia en este estudio, teniendo en cuenta que en su etapa de metástasis tiene el peor pronóstico de todos los subtipos de cáncer de mama. La mediana de supervivencia de los pacientes es de 13 meses.[11]

Marinelli B. et al. encontraron que los pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico inicial frecuentemente presentan $SUV_{máx}$ en el tertil superior ($SUV_{máx}$ promedio = 14.4) en relación a enfermedad agresiva, pero según este estudio las recurrencias de triple negativo con mayor frecuencia se presentan con $SUV_{máx}$ en el tertil inferior, hallazgo que sugiere probable enfermedad poco

agresiva, lo cual no está reportado en la literatura y que podría tomarse en cuenta para estudios posteriores.[12]

Los sitios más frecuentes de recurrencia fueron ganglionar y óseo, los cuales coinciden con los hallazgos encontrados por Champion L. *et al.*[7]

Morris *et al,* demostró que el tertil $SUV_{máx}$ está fuertemente asociado con la supervivencia global en pacientes con metástasis óseas al inicio del diagnóstico de cáncer de mama, la cual es estadísticamente significativa (IC 95%; p<0,001) en comparación a otros sitios metastásicos iniciales, encontrando que un $SUV_{máx}$ en tertil superior tiene corta supervivencia a 5 años.[8] Este estudio evaluó los sitios de recurrencia ósea, el cual frecuentemente presenta un $SUV_{máx}$ en el tertil inferior, hallazgo que sugiere enfermedad probablemente poco agresiva, asimismo se encontró que las recurrencias de Luminal B Her2- se presentan frecuentemente con $SUV_{máx}$ en tertil superior lo que sugiere enfermedad probablemente agresiva.

El impacto de la PET/CT en el manejo de pacientes con cáncer mama en Oncosalud durante el período 2011 - 2015 fue de 46,4%; hallazgo que está dentro del estándar esperado según la literatura.

El nivel $SUV_{máx}$ de las metástasis óseas está fuertemente asociado con la supervivencia global. Este estudio presenta alta frecuencia de recurrencia ósea con $SUV_{máx}$ en el tertil inferior, así como alta frecuencia de recurrencia de triple negativo con $SUV_{máx}$ en el tertil inferior. Ambos hallazgos sugieren enfermedad probablemente poco agresiva. Las recurrencias de Luminal B Her2- se presentan frecuentemente con $SUV_{máx}$ en tertil superior, lo cual sugiere enfermedad probablemente agresiva. No se han encontrado reportes similares de estos hallazgos en la literatura, por lo que podría tomarse en cuenta para estudios posteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: Breast cancer [Internet]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp
2. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz J-M, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). Lancet Oncol. agosto de 2008;9(8):730-56.
3. Esperanza de Vencer el Cancer. [Internet]. Disponible en: http://www.minsa.gob.pe/portada/especiales/2013/cancer/index.asp?pg=2
4. Bourgeois A., et al. Role of Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Breast Cancer. Radiol Clin N Am 51 (2013) 781–798.
5. Riegger C, Herrmann J, Nagarajah J, et al. Wholebody FDG PET/CT is more accurate than conventional imaging for staging primary breast cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39(5):852–63
6. Wang CL, MacDonald LR, Rogers JV, et al. Positron emission mammography: correlation of estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 status and 18F-FDG. Am J Roentgenol 2011;197(2):W247–55.
7. Champion L, Brain E, Giraudet AL, et al. Breast cancer recurrence diagnosis suspected on tumor marker rising: value of whole-body 18FDG-PET/CT imaging and impact on patient management. Cancer 2011;117 (8):1621–9.
8. Morris PG, Ulaner GA, Eaton A, et al. Standardized uptake value by positron emission tomography/computed tomography as a prognostic variable in metastatic breast cancer. Cancer 2012;118(22):5454–62.
9. Radan, L., et al. The Role of FDG-PET/CT in Suspected Recurrence of Breast Cancer. American Cancer Society. December 1, 2006 / Volume 107 / Number 11.
10. Grahek, D., et al. [18F]FDG in recurrent breast cancer: diagnostic performances, clinical impact and relevance of induced changes in management. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2004) 31:179–188
11. Kassam F, Enright K, Dent R, Dranitsaris G, Myers J, Flynn C, Fralick M, Kumar R and Clemons M. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. Clin Breast Cancer 2009; 9: 29-33
12. Marinelli B, et al. Prognostic value of FDG PET/CT-based metabolic tumor volumes in metastatic triple negative breast cancer patients. Am J Nucl Med Mol Imaging 2016;6(2):120-127.

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.

Volumen 7 ■ Número 2 ■ Diciembre 2017

Carcinos Καρκίνος

Reporte de caso

Carcinoma adenoide quístico de mama: Reporte de una serie de casos y revisión de la literatura

Adenoid cystic carcinoma of the breast: Report of a series of cases and review of the literature

Karina Aliaga[1], Víctor Díaz[2], Johana Muniz[1], Karina Pinao[3]

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

RESUMEN

El carcinoma adenoide quístico (CAQ) primario de mama es un cáncer poco frecuente que representa menos del 0,1% de todos los carcinomas de mama. Se presenta típicamente en pacientes posmenopáusicas con tumor palpable de crecimiento lento. En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), se han diagnosticado un total de 29 332 pacientes con cáncer de mama desde el año 2000 al 2015, de los cuales 5 casos (0,01%) fueron CAQ. La edad promedio fue 55 años, con tamaño tumoral de 1,6 cm, histología con patrón cribiforme (4/5) y fenotipo triple negativo (5/5). En ninguna paciente se encontró compromiso ganglionar, ni a distancia al diagnóstico. El manejo consistió en cirugía conservadora (5/5), radioterapia local (5/5) y quimioterapia sistémica sólo en uno de los casos. A la fecha no se han reportado recurrencias.

Palabras clave: Carcinoma adenoide quístico; cáncer de mama; cáncer de mama triple negativo; pronóstico

ABSTRACT

Primary adenoid cystic carcinoma (ACC) of the breast is a rare cancer that represents less than 0.1% of all breast carcinomas. It is typically present is in postmenopausal patients as a slow-growing palpable tumor. In Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), a total of 29,332 patients with breast cancer have been diagnosed from 2000 to 2015, of which 5 cases (0.01%) were ACC. The average age was 55 years, with tumor size of 1.6 cm, cribiform pattern histology (4/5) and triple negative phenotype (5/5). No lymph node or distant metastases were found. The management consisted in conservative surgery (5/5), local radiotherapy (5/5) and systemic chemotherapy only in one case. Up to date, recurrences have not been reported.

Keywords: Adenoid cystic carcinoma; breast cancer; triple negative breast cancer; prognosis

Autor para correspondencia:
Karina Aliaga Llerena
Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima - Perú
Avenida Angamos Este 2520, Surquillo
Lima 34 – Perú
Teléfono: ++511 2016500
Email: karinamayraaliagallerena@hotmail.com

Recibido el 19 de septiembre de 2017
Aceptado para publicación el 5 de diciembre de 2017

INTRODUCCIÓN

El carcinoma adenoide quístico (CAQ) fue descrito inicialmente como “cilindroma” por Billroth en 1856, y actualmente se le conoce como CAQ debido al primer caso reportado por Foote y Stewart en 1946[1].

El CAQ afecta principalmente a las glándulas salivales mayores y menores pero también se han descrito casos en glándulas lacrimales, laringe, árbol traqueo bronquial, cérvix, vulva, glándula de Bartolino, conducto auditivo externo y mama. Las glándulas salivales y mamarias son glándulas exocrinas túbulo-acínicas que comparten ciertas características embriológicas.[2,3]

Es un cáncer poco frecuente, descrito mayormente en mujeres caucásicas de edad avanzada con una media de 60 años[4,5]. Su forma de presentación típica es una paciente posmenopáusica con una

masa palpable de crecimiento lento (77% de los casos), usualmente asociado a dolor (14,3-45,5%) o alteraciones mamográficas (85,7%). Estos tumores raramente metastatizan (0-9%) a pesar del gran tamaño del primario.[6]

El CAQ pertenece al grupo de tumores mioepiteliales y según la Organización Mundial de la Salud (OMS) representa menos del 0,1% de todos los carcinomas de mama.[7] En el INEN se han diagnosticado un total de 29 332 pacientes con cáncer de mama desde el año 2000 al 2015, de los cuales sólo 5 casos fueron CAQ, representando el 0,01% del total.

REPORTE DE CASO

Caso 1: Paciente mujer de 44 años con antecedente familiar oncológico de padre fallecido por leucemia. Refiere un tiempo de enfermedad (TE) de 4 meses caracterizado por tumoración en mama derecha de crecimiento progresivo. Se realizó tumorectomía con resultado histológico de CAQ y con patrón predominantemente cribiforme. El examen clínico fue negativo para enfermedad locorregional, siendo sometida a ampliación de márgenes y biopsia de ganglio centinela (BGC) con resultado negativo **(Figura 1).**

Caso 2: Paciente mujer de 45 años con un TE de 3 años caracterizado por tumoración en mama derecha. Al examen de ingreso se describe una tumoración en la mama de 4,5 x 4 cm localizado en el radio 12 con retracción de piel y ganglio clínicamente negativo. La mamografía evidenció una opacidad difusa irregular de contornos mal definidos, algo espiculados que comprometía un área de 3cm en el cuadrante superior y medial de mama derecha. Se realizó tumorectomía de mama derecha, con resultado de patología de CAQ con patrón sólido 40% y cribiforme 60% **(Figura 2).**

Caso 3: Paciente mujer de 70 años. Antecedente de tuberculosis pulmonar diagnosticada a los 16 años, hipertensión arterial controlada y usuaria de terapia de reemplazo hormonal durante 7 años. En el año 2006, durante un control mamográfico se evidenció en mama izquierda una lesión sólida intraductal de 9.1 mm. El examen físico fue negativo, siendo sometida a resección de tumoración con guía ecográfica. El resultado de patología fue CAQ de mama con patrón adenoide y trabecular **(Figura 3).**

Caso 4: Paciente mujer de 66 años. Acude con TE de 5 meses caracterizado por tumoración en mama izquierda de crecimiento progresivo. Se realizó una biopsia de mama que informa carcinoma infiltrante de mama. Al examen de ingreso se evidencia tumoración de 3 x 5 cm en cuadrantes externos y ganglio axilar ipsilateral de 1 x 1cm indurado y móvil. El resultado de patología fue positivo para CAQ de patrón cribiforme **(Figura 4).**

Caso 5: Paciente mujer de 53 años con un TE de 4 años caracterizado por tumoración en mama izquierda de crecimiento progresivo. Se realizó biopsia core de mama con resultado de patología de carcinoma ductal infiltrante. El examen de ingreso evidenció una tumoración en mama izquierda de 4 cm en el radio 4 y no se palparon adenopatías axilares. Fue sometida a cuadrantectomía de mama y BGC con resultado de patología de CAQ primario de mama, patrón túbulo trabecular 60%, sólido 30% y cribiforme 10%.

El resumen de las características y el manejo de los casos se describen en la **Tabla 1.**

DISCUSIÓN

La edad promedio de las pacientes del presente estudio fue 55 años (44 - 70 años). En 4 de los 5 casos, las pacientes debutaron con una masa

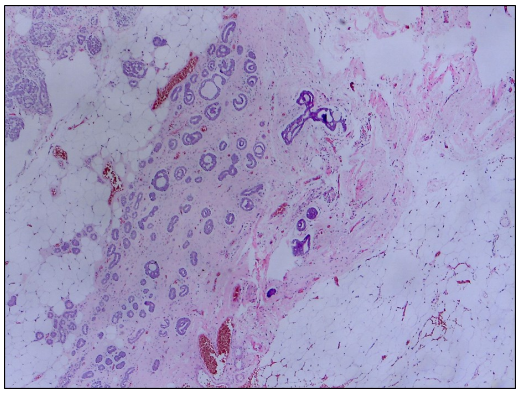


Figura 1. Caso 1. Características histopatológicas del carcinoma adenoide quístico (CAQ) con tinción H&E 40x. A menor aumento se evidencian estructuras cribiformes y tubulares de diferente tamaño infiltrando el tejido mamario. El estroma circundante a la neoplasia se encuentra hialinizado.

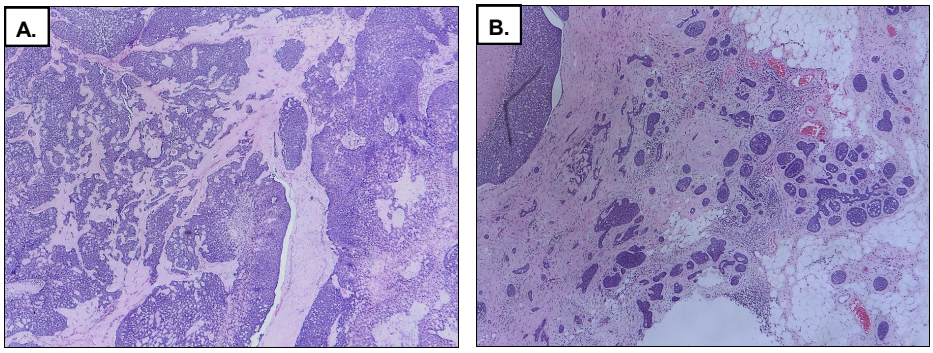


Figura 2: Caso 2. Características histopatológicas del carcinoma adenoide quístico (CAQ) con tinción H&E 40x. **(A)** La neoplasia exhibe un patrón predominantemente cribiforme, las células tumorales son de aspecto basaloide y rodean espacios pseudoquísticos de tamaño variable. Algunos de estos espacios presentan esférulas de material hialino tipo membrana basal en su interior. **(B)** Las células tumorales muestran una arquitectura cribiforme y tubular. Nótese la prominente hialinización del estroma.

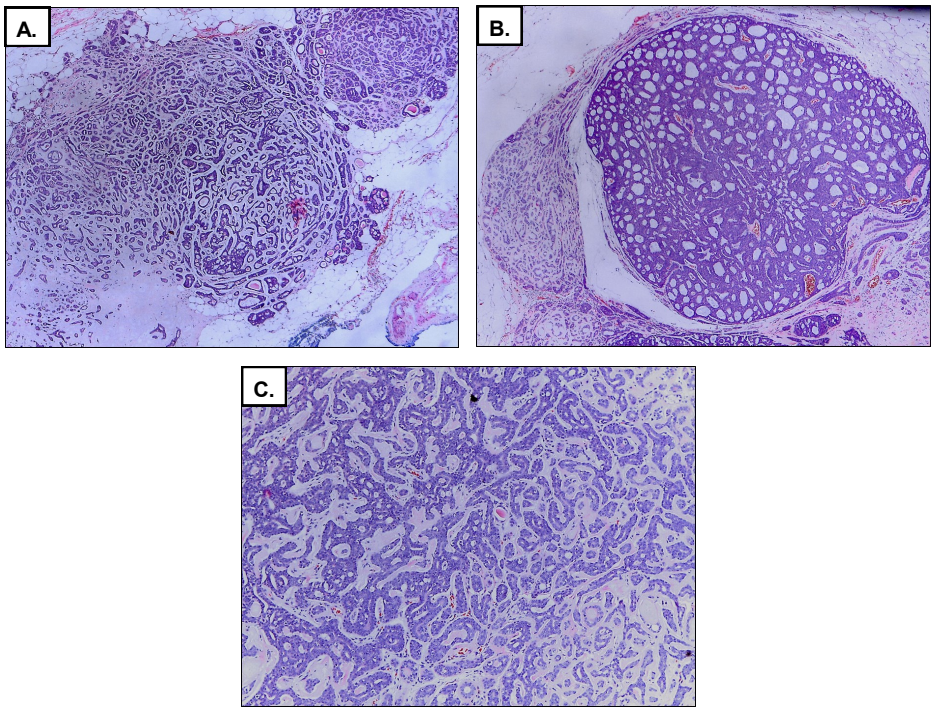


Figura 3. Caso 3: Características histopatológicas del carcinoma adenoide quístico (CAQ) con tinción H&E 40x. **(A)** Se observan nidos de células tumorales de patrón cribiforme entremezclados con pequeñas estructuras tubulares. **(B)** Las estructuras tubulares forman verdaderos espacios glandulares, algunas están comprimidas por el estroma circundante y adquieren una disposición trabecular. **(C)** La neoplasia está compuesta por dos poblaciones celulares, células de aspecto basaloide con núcleo hipercromático y escaso citoplasma que rodean los pseudoquistes, y células epiteliales cúbicas que rodean verdaderos espacios glandulares.

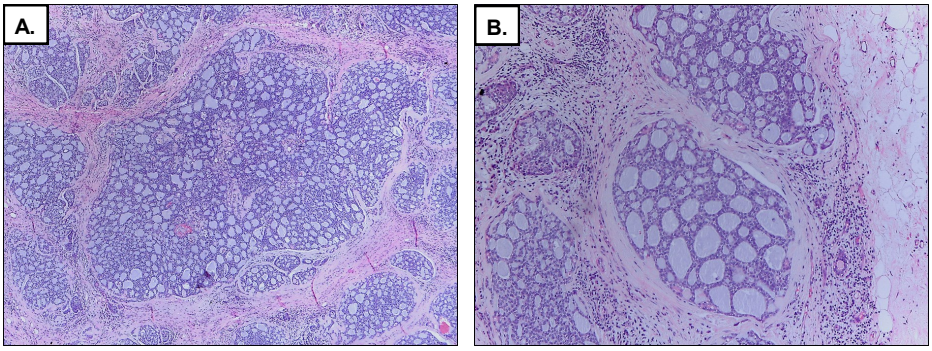


Figura 4: Caso 4. Características histopatológicas del carcinoma adenoide quístico (CAQ) con tinción H&E 40x. **(A)** Células tumorales de patrón cribiforme. **(B)** Espacios pseudoquísticos de diferente tamaño y con material basofílico en su interior (mucina).

palpable de crecimiento lento y progresivo. El promedio del tamaño tumoral fue de 1,6 cm y en ninguna se encontró compromiso ganglionar.

Mamográficamente se describe como un nódulo de bordes bien definidos, hiperdenso, lobulado y sin microcalcificaciones. Ecográficamente es descrito como un nódulo hipoecogénico heterogéneo. La resonancia magnética revela una apariencia variable, los tumores de patrón sólido suelen ser hiperintensos en T2 y los tumores más pequeños pueden ser isointensos al parénquima vecino.

El patrón histológico es idéntico al que presenta su contraparte en las glándulas salivales, compuesto por células mioepiteliales basales y células epiteliales luminales; estas últimas adoptan un patrón cuboidal que se alinean en estructuras similares a conductos. En cambio, las células mioepiteliales tienen un patrón basaloide y ductal así como abundante componente estromal que le da una apariencia cilíndrica y áreas pseudo glandulares y glandulares verdaderas que contienen secreción mucinosa **(Figura 4B)**. Las células en tinción de hematoxilina-eosina (H&E) son de forma oval, núcleo redondo con cromatina fina y con escaso citoplasma eosinofílico. Forman tres patrones estructurales diferentes: tubular **(Figura 1 y 3B)**, cribiforme **(Figura 4A)** y sólido, los cuales se agrupan según el porcentaje de patrón sólido (Grado I: Sin componente sólido, Grado II: < 30% de patrón sólido y Grado III: > 30% de patrón sólido).[8-10]

Las células epiteliales (luminales) expresan CK8/18, CK7, antígeno epitelial de membrana y CD 117 (c-Kit). Las células mioepiteliales (pseudoluminales) son inmunoreactivas para CK5/6, CK5, CK14, CK17, vimentina, receptor de crecimiento epidermal así como positivas para marcadores mioepiteliales como actina, cadena pesada de miosina, calponina, p63 y S-100.[11-13]

Una revisión sistemática utilizando el gráfico de sensibilidad vs1 - especificidad[14], recomiendan como marcadores luminales al CK7 y EMA, mientras que como marcadores pseudoluminales al colágeno tipo IV, p63 y vimentina, considerando al S100 y CD10 marcadores no apropiados por su baja sensibilidad. Un hallazgo interesante, denominado fenómeno paradójico de tinción reversa, es la identificación de una mayor expresión del marcador mioepitelial CK 5/6, en células luminales comparado a la células pseudoluminales o mioepiteliales, indicando que en el CAQ, el CK5/6 actuaría como un marcador luminal, capaz de aumentar la precisión en su diagnóstico. Este fenómeno también ha sido reportado en el adenomioepitelioma de células claras.[15]

Inmuno-fenotípicamente es negativo para los receptores de estrógeno, progesterona y al receptor del factor de crecimiento epidermal. Debido a que expresa marcadores de tipo basal-mioepitelial, es importante diferenciarlo adecuadamente de los tumores triple negativos más agresivos. [4,9,16] En las pacientes con reporte de patología disponible, se observó expresión positiva para CK 5/6 y CK 117 e inmuno-fenotípicamente todas fueron triple negativos.

Los diagnósticos diferenciales dependen del patrón histológico predominante. Los bien diferenciados deben separarse de los subtipos mucinosos, esferulosis colágena y el carcinoma cribiforme.[12] Si predomina el patrón sólido deben distinguirse del carcinoma de células pequeñas, metástasis de carcinoma, papilar y linfoma.[10]

La baja incidencia limita la estandarización del manejo locorregional. En un estudio del *Rare Cancer Network* (RCN), la tasa de recurrencia local fue del 33.3% (2/6), 5,7% (2/35) y 0% (0/20) en las pacientes que recibieron lumpectomia sola,

Tabla 1. Características s pacientes con diagnóstico de CAQ en el INEN (2000 - 2015)

Casos	Edad	Localización	Año	Patrón	Tamaño Tumoral	EC	IHQ	Tratamiento recibido	BGC	Sobrevida	Estado
1	44	Derecha	2009	Predominante cribiforme	NR*	II	CK 7 +, CK 5/6 +, actina músculo liso +, RE -, RP -, CerbB2 -	Tumorectomía + ganglio centinela y ampliación de márgenes. Quimioterapia (AC Taxol), Radioterapia 5000 cGys/25 + 1000 cGys/5.	Negativo	5 años	V
2	45	Derecha	2006	Sólido 40%, Cribiforme 60%	15 mm	I	Panqueratina +, alfa actina +, RE-, RP -, CerbB2 -	Tumorectomía + ganglio centinela y ampliación de márgenes. Radioterapia 5000 cGys/25 + 1000 cGys/5	Negativo	9 años	V
3	70	Izquierda	2006	Adenoide y trabecular	8 mm	I	Actina +, CK 117+, RE -, RP -, CerbB2 -	Tumorectomía + ganglio centinela y ampliación de márgenes. Radioterapia 5000 cGys/25 + 1000 cGys/5	Negativo	9 años	V
4	66	Izquierda	2006	Cribiforme	19 mm	I	NR*	Tumorectomía + ganglio centinela.Radioterapia 5000 cGys/25 + 1000 cGys/5	Negativo	9 años	V
5	53	Izquierda	2015	Túbulo trabecular 60%, sólido 30%, cribiforme 10 %	25 mm	II	CK 117 +, S100 +, CK5/6 +, P63 -, RE -, RP - , CerbB2 -, Ki67 10%	Tumorectomía + Ganglio centinela. Radioterapia 5000 cGys/25 + 1000 cGys/5	Negativo	PS	PS

*NR: No registra, IHQ: Inmunohistoquímica, RE: Receptor estrógeno, RP: Receptor de progesterona, PS: Perdida de seguimiento, V: Vive, * Año de diagnóstico, EC: Estadio Clínico.

lumpectomía más radioterapia (RT) y mastectomía sola, respectivamente.[17] Sin embargo, hay que tener en cuenta que en general, el riesgo de recurrencia local es bajo (7,8% - 14/182).[18] En un estudio retrospectivo utilizando la base de datos SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*), se identificó 478 pacientes.[19] Con una mediana de seguimiento de 59 meses, la sobrevida global (SG) y la causa específica de sobrevida (CES) a los 10 años fue de 75,3% y 87,5%, respectivamente. Analizando según el tratamiento locorregional recibido, la CES a los 5 años fue del 96,1%, 91,8%, 90,2% y 94,1% en las pacientes que recibieron lumpectomía más RT adyuvante, lumpectomia sola, mastectomía sola y mastectomía más RT, respectivamente (p=0,026). En el análisis multivariado, lumpectomía más RT fue el único factor pronóstico independiente para CES y de SG si se compara con mastectomía sola (p=0,019). Sin embargo, al comparar con el resto de modalidades de tratamiento locorregional, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en sobrevida (p=0,130), similar a lo descrito en otros estudios.[17,18] En las 5 pacientes se realizó cirugía conservadora y BGC así como radioterapia adyuvante.

En relación a la terapia sistémica, el panel de experto de St. Gallen en el año 2011, adoptó un enfoque de manejo según subtipos biológicos intrínsecos utilizando criterios clinicopatológicos, considerando quimioterapia si hay compromiso ganglionar.[20] Solo en uno de los casos se optó por quimioterapia sistémica estándar en base a las antraciclinas y taxanos, pese a no tener características de mal pronóstico comparado al resto de pacientes.

A diferencia del carcinoma triple negativo, su pronóstico es excelente, con una sobrevida a los 10 años del 90-100%.[5] La metástasis ganglionar y visceral se reportan en contados casos, e incluso si está presente la evolución de la enfermedad es lenta y larvada. Se ha descrito metástasis mayormente en el pulmón, hígado, cerebro y riñón.[8,16] Los patrones histológicos sólidos y basaloides se han asociado a un pronóstico más desfavorable y su presencia hace considerar al CAQ de "alto grado".[21] A la fecha ninguna de las pacientes ha presentado recurrencia local o a distancia.

Finalmente, se debe sospechar de CAQ en una paciente posmenopáusica con un curso indolente, grado histológico bajo, un patrón paradójico de tinción al expresar el marcador CK5/6 mioepitelial en células luminales/epiteliales y un porcentaje bajo de Ki67 bajo, pese a ser triple negativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Foote FW Jr, Stewart FW. A histologic classification of carcinoma of the breast. Surgery. 1946 Jan;19:74–99.
2. Pia-Foschini M, Reis-Filho JS, Eusebi V, Lakhani SR. Salivary gland-like tumours of the breast: surgical and molecular pathology. J Clin Pathol. 2003 Jul;56(7):497–506.
3. Matoso A, Easley SE, Gnepp DR, Mangray S. Salivary gland acinar-like differentiation of the breast. Histopathology. 2009 Jan;54(2):262–3.
4. Kander E, Raza S, Dhamne S, Solari M, Jain S. Adenoid cystic carcinoma of the breast from a single-center cohort. Cancer Treatment Communications. 2015;4:182–7.
5. Ghabach B, Anderson WF, Curtis RE, Huycke MM, Lavigne JA, Dores GM. Adenoid cystic carcinoma of the breast in the United States (1977 to 2006): a population-based cohort study. Breast Cancer Res. 2010 Jul 23;12 (4):R54.
6. Sherwell-Cabello S, Maffuz-Aziz A, Ríos-Luna NP, Bautista-Piña V, Rodríguez-Cuevas S. Salivary gland-like breast carcinomas: An infrequent disease. Pathology - Research and Practice. 2016;212(11):1034–8.
7. Lakhani SR, International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of the Breast. World Health Organization; 2012. 240 p.
8. Boujelbene N, Khabir A, Boujelbene N, Jeanneret Sozzi W, Mirimanoff RO, Khanfir K. Clinical review – Breast adenoid cystic carcinoma. Breast. 2012;21(2):124–7.
9. Vranic S, Bender R, Palazzo J, Gatalica Z. A review of adenoid cystic carcinoma of the breast with emphasis on its molecular and genetic characteristics. Hum Pathol. 2013 Mar;44(3):301–9.
10. Wells CA, Nicoll S, Ferguson DJP. Adenoid cystic carcinoma of the breast: a case with axillary lymph node metastasis. Histopathology. 1986;10(4):415–24.
11. Cabibi D, Giannone AG, Belmonte B, Aragona F, Aragona F. CD10 and HHF35 actin in the differential diagnosis between Collagenous spherulosis and adenoid-cystic carcinoma of the breast. Pathol Res Pract. 2012 Jul 15;208(7):405–9.
12. Rabban JT, Swain RS, Zaloudek CJ, Chase DR, Chen YY. Immunophenotypic overlap between adenoid cystic carcinoma and collagenous spherulosis of the breast: potential diagnostic pitfalls using myoepithelial markers. Mod Pathol. 2006;19(10):1351–7.
13. Serrano MF, El-Mofty SK, Gnepp DR, Lewis JS. Utility of high molecular weight cytokeratins, but not p63, in the differential diagnosis of neuroendocrine and basaloid carcinomas of the head and neck. Hum Pathol. 2008;39(4):591-8.
14. Nakai T, Ichihara S, Kada A, Ito N, Moritani S, Kawasaki T, et al. The unique luminal staining pattern of cytokeratin 5/6 in adenoid cystic carcinoma of the breast may aid in differentiating it from its mimickers. Virchows Arch. 2016;469(2):213–22.
15. Moritani S, Ichihara S, Yatabe Y, Hasegawa M, Iwakoshi A, Hosoda W, et al. Immunohistochemical expression of myoepithelial markers in adenomyoepithelioma of the breast: a unique paradoxical staining pattern of high-molecular weight cytokeratins. Virchows Arch. 2014;466(2):191–8.
16. Miyai K, Schwartz MR, Divatia MK, Anton RC, Park YW, Ayala AG, et al. Adenoid cystic carcinoma of

breast: Recent advances. World J Clin Cases. 2014 Dec 16;2(12):732–41.
17. Khanfir K, Kallel A, Villette S, Belkacémi Y, Vautravers C, Nguyen T, et al. Management of adenoid cystic carcinoma of the breast: a Rare Cancer Network study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Apr 1;82(5):2118–24.
18. Arpino G, Clark GM, Mohsin S, Bardou VJ, Elledge RM. Adenoid cystic carcinoma of the breast: molecular markers, treatment, and clinical outcome. Cancer. 2002 Apr 15;94(8):2119–27.
19. Sun J-Y, Wu S-G, Chen S-Y, Li F-Y, Lin H-X, Chen Y-X, et al. Adjuvant radiation therapy and survival for adenoid cystic carcinoma of the breast. Breast. 2017 Feb;31:214–8.
20. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol. 2011 Aug;22(8):1736–47.
21. Shin SJ, Rosen PP. Solid Variant of Mammary Adenoid Cystic Carcinoma With Basaloid Features. Am J Surg Pathol. 2002;26(4):413–20.

Agradecimientos:
Los autores agradecen a la Dra. Silvia Neciosup, Dr. Gómez Moreno y Dr. Alfredo Aguilar

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/

Volumen 7 ■ Número 2 ■ Diciembre 2017

Carcinos Καρκίνος

Reporte de caso

Compromiso cardiovascular en pacientes oncológicos: Análisis de una serie de casos

Cardiovascular compromise in oncology patients: Analysis of a series of cases

Germán Valenzuela-Rodríguez[1,2], Sergio Villaseca-Robertson[2], Walter Prudencio-León[3]

1, Servicio de Cardiología, Clínica Delgado - AUNA, Lima - Perú.
2, Cardiovascular Health Services, Lima - Perú.
3, Servicio de Epidemiología, Clínica Delgado - AUNA, Lima - Perú.

RESUMEN

El compromiso cardiovascular en los pacientes con cáncer es un serio problema debido a que puede limitar la administración de terapia antineoplásica y condicionar un incremento en la morbilidad y mortalidad asociadas a enfermedad cardiovascular. A continuación presentamos seis casos clínicos atendidos en la Clínica Delgado entre noviembre del 2014 y febrero del 2017. Tres de ellos corresponden a síndromes coronarios agudos y los otros tres a eventos trombóticos venosos. El reconocimiento precoz de estos casos es crucial, e incluso más importante son las medidas preventivas y la reducción de riesgos.

Palabras clave: Corazón; cáncer; trombosis venosa profunda; síndromes coronarios agudos.

ABSTRACT

Cardiac compromise in patients with cancer is a serious problem because it can limit the prescription of antineoplastic therapy and cause an increase in morbidity and mortality associated with cardiovascular disease. We present six clinical cases treated at in Clinica Delgado between November 2014 and February 2017. Three of them, corresponds to acute coronary syndromes and the other three, to venous thrombotic syndromes. Early recognition of these cases is crucial, an even preventive measures and risk reduction are more important.

Keywords: Heart; cancer; deep vein thrombosis; acute coronary syndromes

Autor para correspondencia:
Germán Valenzuela-Rodríguez
Clínica Delgado - AUNA, Lima-Perú
Avenida Angamos Oeste cuadra 4, esquina con General Borgoño, Miraflores.
Lima 18 – Perú
Teléfono: ++511 3777000
Email: german.v.valenzuela@gmail.com

Recibido el 18 de julio de 2017
Aceptado para publicación el 21 de diciembre de 2017

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardíaca en pacientes con cáncer es un tema importante en la actualidad, ya que en algunos casos el cáncer podría ser considerado como una enfermedad crónica con porcentajes de supervivencia de 5 años (hasta 69%).[1,2]

La toxicidad del sistema cardiovascular es una consecuencia frecuente de la medicación contra el cáncer (no sólo quimioterapia), donde se incluyen casos de isquemia miocárdica, arritmias, eventos tromboembólicos arteriales y venosos, miocarditis y pericarditis; así como también, alteraciones en los parámetros hemodinámicos como hipertensión, síndromes coronarios agudos y vasoespasmos coronarios, los cuales pueden ocurrir de manera aguda durante el tratamiento o inclusive muchos años después de manera crónica. [2]

REPORTE DE CASO

Caso 1: Mujer de 64 años, atendida por cáncer de pulmón con metástasis cerebral por lo cual recibió 15 sesiones de radioterapia hasta marzo del 2015. Desde mayo del 2015 se le prescribió erlotinib 100 mg/día. No reportó factores de riesgo cardiovasculares. En setiembre del 2016, acudió a emergencia por un dolor torácico tipo opresivo. También presentó disnea de 2 horas de evolución,

de gran intensidad que luego se hizo intermitente. Las funciones vitales estuvieron estables en su ingreso a la emergencia (PA 102/70 mmHg, FC 71). Los cambios electrocardiográficos se muestran en las **Figuras 1 y 2.** Adicionalmente se encontró Troponina T positiva (elevada hasta 0,953 µg/L y luego descendió a 0,582 µg/L). La ecografía cardíaca resaltó una fracción de eyección (FE) de 72% sin alteraciones en la motilidad segmentaria y un *strain* longitudinal global de -18. La coronariografía no reveló lesiones significativas en las arterias. La paciente evolucionó satisfactoriamente después del evento.

Caso 2: Varón de 79 años, diagnosticado con cáncer de próstata en 1999, sometido a resección transuretral (RTU) y a 39 sesiones de radioterapia. En el año 2001 se documentó metástasis ósea. En el año 2016, fue diagnosticado de cáncer de pulmón de tipo adenocarcinoma, por lo cual se le practicó una lobectomía. Como factores de riesgo tenía hipertensión arterial y dislipidemia. Además, poseía condiciones asociadas como fibrilación auricular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tromboembolia pulmonar (2 meses antes de su ingreso) y trombosis venosa profunda en miembro inferior derecho (1,5 meses antes de su ingreso). En noviembre del 2016, acude a emergencia transferido de otra clínica privada, con 3 días de evolución de síntomas de tendencia al sueño, hiporexia e hipotensión. A su ingreso, se documentó elevación de troponina T mayor a 2 µg/L. En la coronariografía se encontró una obstrucción del 100% en la arteria coronaria derecha (CD), tercio proximal. Además de otras lesiones en la arteria descendente anterior (DA) que fueron consideradas como no responsables del evento, por ello se colocó un endoprótesis vascular (*stent)* en CD. A pesar de la terapia instaurada, el paciente fallece a los dos días de haber ingresado **(Figura 3).**

Caso 3: Varón de 41 años, atendido por un tumor testicular de células germinales mixto: seno endodermal (60%) y carcinoma embrionario (40%). Con metástasis pulmonar y mediastinal. Recibió dos cursos con bleomicina, etopósido y cisplatino. En agosto del 2016, acude a emergencia con un tiempo de enfermedad de 3 días, caracterizado por dolor torácico. Fue transferido de otra clínica. Electrocardiográficamente se registraron cambios compatibles con un infarto evolutivo transmural apical. El ecocardiograma reveló una FE de 37% con acinesia del ápex y septo interventricular medio-distal, además un trombo en ventrículo izquierdo. El ecocardiografista lo interpretó como una necrosis anterior sin signos de viabilidad. La angiografía reveló una lesión severa, el 80% en tercio proximal de la DA. Se le realizaron dos trombectomías quedando pendiente la implantación de un *stent*. Evolucionó de manera favorable, aunque con severo compromiso de la función ventricular **(Figura 4).**

Caso 4: Varón de 74 años, con factor de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial) y otros antecedentes como psoriasis, cáncer de colon derecho (año 2007) y metástasis pulmonar (año 2010). En julio del 2016, se presentó a emergencia por sensación de falta de aire más edema de miembros inferiores. Días después tuvo un dolor tipo hincada en hemitórax izquierdo, que se incrementó con la inspiración profunda. En la gammagrafía de ventilación/perfusión se encontró un defecto de perfusión **(Tabla 1).** Se prescribió enoxaparina y ribaroxaban 20mg, una vez al día. Su evolución del evento cardiovascular fue favorable, pero en los meses siguientes se descubrió un segundo tumor: carcinoma renal de células claras. Para agosto del 2017 permanece vivo.

Caso 5: Mujer de 58 años, con antecedente de

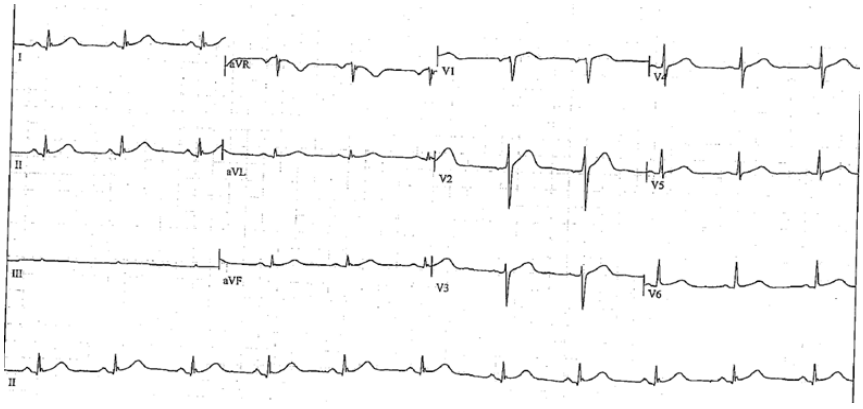


Figura 1. Electrocardiograma de ingreso del caso 1. Trazado electrocardiográfico sin trastornos de repolarización ventricular

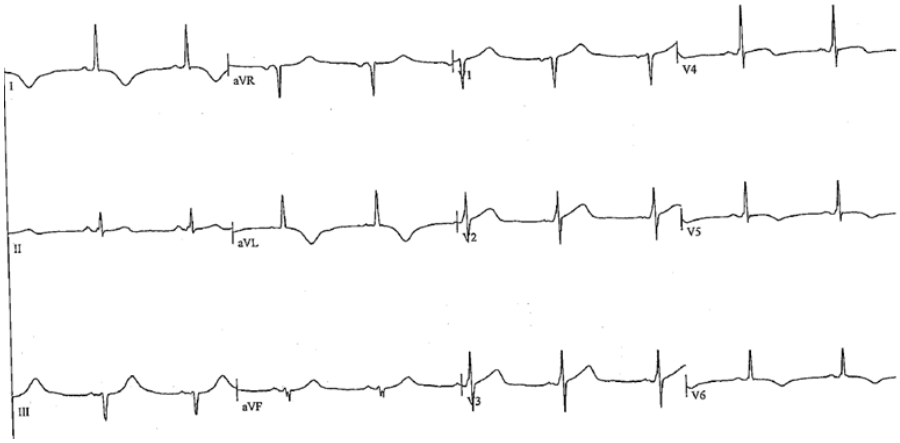


Figura 2. Electrocardiograma de la evolución del caso 1, dos días después de su ingreso. Se muestran cambios en cara lateral alta y baja sugestivos de isquemia miocárdica.

cáncer de páncreas recurrente con metástasis hepática, en terapia de rescate con gemcitabina más oxaliplatino. En agosto del 2016, acudió a emergencia reportando malestar general, sudoración profusa más fiebre de 6 horas de evolución. En el hemograma de ingreso se encontró niveles de Hb de 8,4 g/dL, leucocitos en 1980 y plaquetas en 38 000. En el eco-doppler se encontró una trombosis venosa profunda de vena poplítea. Falleció al décimo día de su internamiento por una septicemia que evolucionó con una coagulación intravascular diseminada.

Caso 6: Varón de 88 años, con antecedente de cáncer de páncreas con metástasis hepática. Factor de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial). En abril del 2016, acude a emergencia refiriendo disnea súbita más sensación de desmayo. Condiciones cardiovasculares: *By Pass* aorto coronario, 5 puentes (año 2007). Otro antecedente: Cirugía de derivación bilio-digestiva cinco meses antes de su ingreso. En el angio-TEM no se encontró evidencia de tromboembolismo pulmonar. En el eco-doppler se descubrió una trombosis venosa profunda (TVP) en la vena gemelar media derecha. Los valores de enzimas cardíacas fueron normales y el dímero D fue de 1,9. Su evolución fue favorable y se le dio de alta al tercer día de evolución.

DISCUSIÓN

Desde las primeras descripciones de Armand

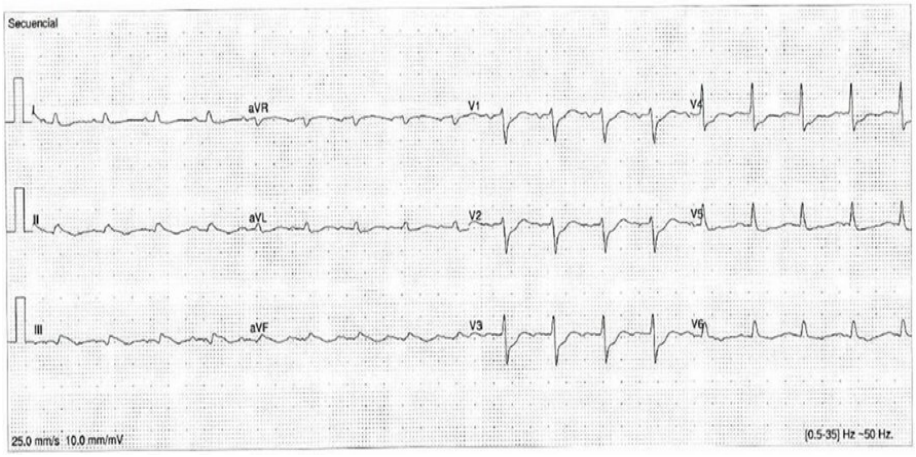


Figura 3. Electrocardiograma de ingreso del caso 2. Trazado electrocardiográfico con supradesnivel del segmento ST en cara inferior e infradesnivel del segmento ST en cara anterior, sugestivos de isquemia miocárdica.

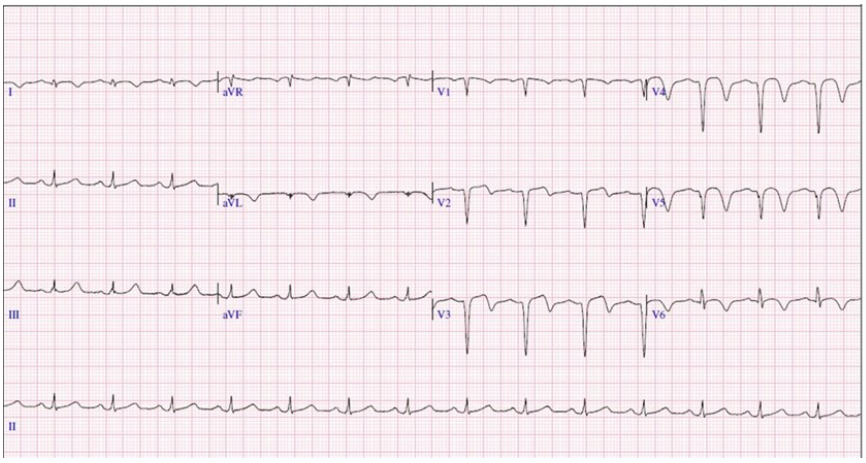


Figura 4. Electrocardiograma de la evolución del caso 3. Muestra cambios evolutivos de infarto transmural en cara anterior con isquemia en regiones lateral alta y baja.

Trousseau en 1865, donde describió a la tromboflebitis como el signo inicial de un cáncer que afectaba a las vísceras, se han realizado muchas publicaciones que confirman este dato.[3,4] El riesgo de tromboembolismo venoso está incrementado considerablemente en pacientes con cáncer, especialmente en pacientes hospitalizados, ancianos y con comorbilidades.[3,4] Los sitios primarios de cáncer con las más altas probabilidades de trombos son: cerebro, páncreas, estómago, riñón, ovario, pulmón y neoplasias hematológicas.[4,5]

Las terapias para el cáncer como quimioterapia, terapia hormonal y algunos medicamentos como los agentes anti-angiogénicos pueden asociarse a eventos trombóticos arteriales y en menor grado venosos.[3,5] Los eventos venosos se asocian por el contrario a la propia neoplasia, al empleo de agentes estimulantes de la eritropoyesis, epoetina alfa, darbapoetina alfa o a múltiples transfusiones. Sin embargo, La puntuación de riesgo de Khorana puede calificar de manera cualitativa, el riesgo de eventos tromboembólicos venosos en los pacientes con cáncer.[3,6-8] Si estos se presentaran, se asociarían a severas complicaciones incluyendo mortalidad temprana, existiendo además un mayor riesgo de sangrado asociado a la anticoagulación e interrupciones del tratamiento anticoagulante.[8,9]

Para el caso del tromboembolismo pulmonar, los signos y síntomas más comunes son disnea (85%), dolor torácico (40%), taquipnea (30%) y taquicardia (23%), pero no existe una prueba específica y objetiva para apoyar a este diagnóstico. Usualmente el diagnóstico se hace con una gammagrafía

Tabla 1. Hallazgos de gammagrafía V/Q

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO
V/Q-SPECT/CT
- Tras la nebulización con DTPA-Tc99m. se observan campos pulmonares ventilados de formas y volúmenes conservados, sin defectos acaptadores lobares o segmentarios. - El segundo estudio realizado con MAA-Tc99m permite comparar campos pulmonares perfundidos, observando defectos acapatadores segmentarios y subsegmentarios del lóbulo superior del pulmón izquierdo y medio e inferior del derecho, los que corregistran por tomografía (TEM) con tejido pulmonar normal.
CONCLUSIONES
1. Gammagrafía de Ventilación/Perfusión pulmonar (V/Q) muestra hallazgos compatibles con TEP en pulmones. 2. Captación (perfusión) pulmonar derecha: 52,5% e izquierda: 47,4%

ventilación perfusión donde se encuentran áreas segmentarias ventiladas pero no perfundidas. Sin embargo, pueden utilizarse angiografías por tomografía computarizada para detectar trombos lobares o segmentarios, o inclusive trombos pequeños. El tratamiento de los eventos trombóticos venosos es con heparina de bajo peso molecular por 6 meses. Se está acumulando evidencia creciente con el uso de nuevos anticoagulantes orales, los cuales son preferidos sobre warfarina.[6, 8, 9]

La relación entre eventos cardiovasculares obstructivos coronarios y el cáncer puede deberse a los factores de riesgo cardiovasculares preexistentes, un estado incrementado de inflamación, la activación de los factores hemostáticos y a la toxicidad asociada con el tratamiento oncológico.[10]

El desarrollo de la enfermedad arterial coronaria está asociada con los cánceres relacionados con el tabaquismo como es el caso de los cánceres de pulmón o el cáncer de mama, o por otro lado con los cánceres tratados con irradiación como es el caso de los linfomas. Adicionalmente, el tratamiento para el cáncer como la radioterapia, la quimioterapia y las terapias hormonales pueden incrementar la enfermedad coronaria por mecanismos directos o indirectos, por tanto el proceso fisiopatológico es complejo.[10,11]

La quimioterapia se ha relacionado con el tromboembolismo arterial alterando el endotelio, pudiendo tener inclusive un efecto inmediato al provocar espasmo coronario, siendo mayor con los antimetabolitos (fluoruracilo, capecitabina), los agentes antimicrotúbulos (paclitaxel, docetaxel), los anticuerpos monoclonales que inhiben la tirosinquinasa (bevacizumab), las pequeñas moléculas inhibidoras de la tirosinquinasa (erlotinib, sorafenib) y los fármacos antineoplásicos que contienen platino (cisplatino).[12-14] Las guías clínicas actuales para el tratamiento de la enfermedad coronaria no pueden extrapolarse completamente para el tratamiento de los pacientes con cáncer, debido a la falta de estudios clínicos realizados en esa subpoblación de pacientes.[14]

Un reparo importante está en decidir qué pacientes podrían beneficiarse del tratamiento médico o en quiénes se debería sugerir una angiografía cardíaca precoz. Algunos autores recomiendan el empleo de la puntuación de riesgo TIMI. Si durante la angiografía se encontrara una enfermedad coronaria obstructiva, se podría recomendar manejo médico, una angioplastía con la implantación de un *stent* medicado o un procedimiento de revascularización miocárdica. Sin embargo, debe valorarse bien el estado funcional de los pacientes con cáncer, el pronóstico de su enfermedad neoplásica y el nivel de plaquetas para optar o no por agentes antiplaquetarios, entre otros factores.[14]

BIBLIOGRAFÍA

1. Reddy P, Shenoy C, Blaes AH. Cardio-Oncology in the older adult. Journal of Geriatric Cardiology 2017;8:308-314
2. Li X, Liu M, Sun R, Zeng Y, Chen S, Zhang P. Cardiac complications in cancer treatment. A review. Hellenic Journal of Cardiology 2017;xx:1-4
3. Chung O, Lip GY. Virchow´s triad revisited: blood constituents. Pathopysiol Haemost Thromb 2003;33:449-454
4. Lee AYY. Thrombosis and cáncer: the role of screening for occult cancer and recognizing rhe underlying biological mechanism. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006;438-443
5. Robertson L, Yeoh SE, Stansby G, et al. Effect of testing for cancer on cancer and venous thromboembolism (VTE) – related mortality and morbidity in patients with inprovoked VTE. Cochrane Database Syst Rev. 2015; (3):CD010837
6. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanism and management. Thromb Haemost 2017;117:219-230
7. Khorana A, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. J Clin Oncol 2009;27:4839-47
8. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. J Clin Oncol 2015;33:654-6
9. Yeh ET, Bickford CI. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. J Am Coll Cardiol. 2009;53(24):2231-47
10. Blann AD, Dummore S. Arterial and venous thrombosis in cancer patients. Cardiol Res Pract. 2011;2011:394740
11. Krone RJ. Managing coronary artery disease in the cancer patient. Prog Cardiovasc Dis. 2010;53(2):149-156
12. Herrmann J, Yang EH, Iliescu C, Cilingiroglu M, Charitakis K, Hakeem A, et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: the Old and he New-an Evolving Avenue. Circulation 2016;133(13):1272-1289
13. Yusuf SW, Daraban N, Abbasi N, Lei X, Durand JB, Daher IN. Treatment and outcomes of acute coronary síndrome in the cancer population. Clin Cardiol. 2012;35 (7):443-50
14. Iliescu CA; Grines CL, Hermann J, Yang EH, Cilingiroglu M, Charitakis K et al. Expert consensus statement: evaluation, management, and special considerations of cardoi-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory. Journal of the Society for Cardiac Angiography and Interventions 2016;87(5):E202-23

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/

Volumen 7 ■ Número 2 ■ Diciembre 2017

Carcinos Καρκίνος

Tema de revisión

Toxicidad cardíaca y vascular asociada a tratamientos oncológicos. Un análisis de las guías clínicas recientes de prevención y tratamiento

Cardiac and vascular toxicity associated with oncological treatments. An analysis of recent clinical guidelines for prevention and treatment

Germán Valenzuela-Rodríguez[1], Walter Prudencio-León[2]

1, Servicio de Cardiología, Clínica Delgado - AUNA, Lima - Perú.
2, Servicio de Epidemiología, Clínica Delgado - AUNA, Lima - Perú.

RESUMEN

En la actualidad el cáncer puede ser considerado como una enfermedad crónica debido a que los pacientes que lo padecen están teniendo una expectativa de vida mayor gracias a tratamientos más adecuados y precisos. Desafortunadamente, muchos tratamientos de primera línea tienen el riesgo potencial de cardiotoxicidad asociada a factores de riesgo cardiovasculares previos y a la presencia de comorbilidades. Para mejorar el cuidado de los pacientes oncológicos, las sociedades médicas más importantes han desarrollado guías clínicas con recomendaciones importantes que permiten modificar las interacciones entre el cáncer y la salud cardiovascular mediante la optimización de la prevención, la detección precoz de la toxicidad cardíaca y la implementación de tratamientos efectivos. Adicionalmente, existe nueva información clínica de centros de excelencia y estudios clínicos bien diseñados, la cual deberá ser adaptada a nuestro sistema de salud para beneficiar a los pacientes oncológicos a través de un abordaje multi-disciplinario.

Palabras clave: Cáncer; cardiotoxicidad; guías clínicas

ABSTRACT

Currently, cancer can be considered a chronic disease because patients who suffer it are having a longer life expectancy thanks to more appropriate and accurate treatments. Unfortunately, many first-line treatments have the potential risk of cardiotoxicity associated with previous cardiovascular risk factors and the presence of comorbidities. To improve the care of oncological patients, the most important medical societies have developed clinical guidelines with important recommendations that allow modifying the interactions between cancer and cardiovascular health by optimizing prevention, early detection of cardiac toxicity and the implementation of effective treatments. Additionally, there is new clinical information from centers of excellence and well-designed clinical trials, which must be adapted to our health system to benefit oncological patients through a multi-disciplinary approach.

Keywords: Cancer; cardiotoxicity; clinical guidelines

Autor para correspondencia:
Germán Valenzuela-Rodríguez
Clínica Delgado - AUNA, Lima - Perú
Avenida Angamos Oeste cuadra 4, esquina con General Borgoño, Miraflores.
Lima 18 – Perú
Teléfono: ++511 3777000
Email: german.v.valenzuela@gmail.com

Recibido el 18 de julio de 2017
Aceptado para publicación el 28 de noviembre de 2017

INTRODUCCIÓN

Las terapias prescritas para el tratamiento del cáncer están asociadas con un grupo de enfermedades que no solo dañan al corazón, sino que también comprometen todo el sistema cardiovascular. Este segundo grupo incluye a casos de hipertensión arterial, arritmias cardíacas, eventos trombóticos arteriales y venosos, entre otros. Sin embargo, las manifestaciones más importantes son la insuficiencia cardíaca y la disfunción miocárdica subclínica [1-10]

La quimioterapia no es el único tratamiento que puede generar compromiso cardiovascular, también hay otros tratamientos como los medicamentos dirigidos (*target drugs*), la radiación y recientemente la inmunoterapia que pueden causar otras complicaciones no deseadas. Debido a esto, el médico debe ser capaz de balancear el beneficio

que ofrecen en el control de la enfermedad oncológica y las toxicidades que pueden limitar su uso, comprometiendo el estado general, la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.[11-17]

Con esta intención, una nueva corriente dentro de la Cardiología llamada Cardio-Oncología, Onco-Cardiología o Cardio-Onco-Hematología viene trabajando para prevenir, detectar precozmente y limitar las complicaciones cardíacas asociadas con las terapias en pacientes con cáncer[1-3,7]

Esta revisión tiene como objetivo presentar los datos más relevantes de las guías más recientes de estudios clínicos individuales; así como también, presentar la experiencia relacionada con este tema de algunos centros internacionales.

ANÁLISIS DE GUÍAS

GUÍAS AMERICANAS (*American Society of Clinical Oncology*) [12]

A) Identificación de los pacientes en riesgo

Los pacientes que cumplen con los siguientes criterios tienen un riesgo cardiovascular incrementado. El nivel de evidencia es intermedio y la calidad de recomendación moderada.

-Altas dosis de antraciclinas (doxorrubicina ≥ 250 mg/m^2, epirrubicina ≥ 600 mg/m^2).
-Altas dosis de radioterapia (RT ≥ 30 Gy) cuando el corazón está en el campo de irradiación.
-Bajas dosis de antraciclinas en combinación con radioterapia a bajas dosis.
-Bajas dosis de antraciclinas o trastuzumab solo pero con más de dos factores de riesgo cardiovasculares, o edad ≥ 60 años, o con daño cardíaco de base (FE 50-55%, historia de infarto de miocardio con /sin enfermedad valvular asociada).

B) Estrategias para minimizar el riesgo antes de la terapia

El nivel de evidencia es intermedio, y la calidad de recomendación moderada.

-Realizar una historia clínica y un examen físico completos, así como también factores de riesgo cardiovasculares.
-Solicitar un ecocardiograma antes del inicio de las terapias cardiotóxicas.

C) Estrategias durante la terapia

El nivel de evidencia es intermedio y la calidad de recomendación moderada.

-Detectar y manejar los factores de riesgo cardiovasculares.
-Incorporar estrategias farmacológicas como: dexrazoxano, infusión continua de antraciclinas o uso de doxorrubicina liposomal.
-Usar bajas dosis de radiación, con la exclusión del corazón del campo de radiación, tanto como sea posible.

D) Monitoreo del tratamiento oncológico y su toxicidad cardíaca

-Realizar una historia clínica y examen clínico completos. Evidencia insuficiente, calidad de información alta.
-En individuos con signos y síntomas de disfunción cardíaca, realizar un ecocardiograma. Evidencia intermedia, calidad de recomendación alta.
-Utilizar resonancia magnética nuclear (preferentemente) o con *multigated acquisition (MUGA) scan,* si el ecocardiograma no está disponible o es de pobre calidad. Evidencia intermedia, calidad de recomendación moderada.
-Emplear biomarcadores o ecocardiograma con índice de deformación (*strain rate*). Evidencia intermedia, calidad de recomendación alta.
-Referir a un cardiólogo de acuerdo a los resultados obtenidos tanto clínicos o de los exámenes auxiliares. Evidencia insuficiente, calidad de información fuerte.
-Evaluación de rutina en pacientes asintomáticos pero con riesgo de desarrollar disfunción cardíaca, mediante ecocardiografía y con una frecuencia de seguimiento basada en el juicio clínico. Evidencia intermedia, calidad de recomendación moderada.
-Descontinuación de la terapia oncológica en individuos con disfunción cardíaca, de acuerdo a la decisión del oncólogo y el cardiólogo. Evidencia insuficiente.

E) Monitorización después del tratamiento

-Mediante una historia clínica y examen físico completos. Evidencia insuficiente, intensidad de recomendación fuerte.
-Usando ecocardiograma. Evidencia intermedia, intensidad de recomendación fuerte.
-Usando resonancia magnética nuclear si el ecocardiograma no está disponible. Evidencia intermedia, intensidad de recomendación moderada.
-Usando biomarcadores cardíacos. Evidencia intermedia, intensidad de recomendación moderada.
-Programando un ecocardiograma entre 6 y 12 meses después de la terapia en pacientes con riesgo incrementado o disfunción cardíaca. Evidencia intermedia, intensidad de recomendación moderada.
-Refiriendo a un cardiólogo a los pacientes con disfunción cardíaca asintomática. Evidencia insuficiente, intensidad de recomendación fuerte.

GUÍAS EUROPEAS
(*European Society of Cardiology*)[11]

A) Antes del tratamiento

-Identificar y además tratar los factores de riesgo cardiovasculares.
-Tratar las comorbilidades que el paciente pudiera tener.
-Evitar las alteración electrocardiograma.
-Limitar la dosis acumulada de antraciclinas.
-Utilizar formulaciones es hidroelectrolíticas, vigilando el intervalo QT del de doxorrubicina liposomal o infusiones continuas, o dexrazoxano para el caso de antraciclinas. También inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina (IECAs/BRATs), betabloqueadores, estatinas o ejercicios aeróbicos para antraciclinas.
-Utilizar IECAs o betabloqueadores en el caso que se use Trastuzumab.

B) Pacientes con elevación de troponinas

-Se recomienda cardioprotección con enalapril.

C) Pacientes con reducción asintomática de la fracción de eyección durante o después del tratamiento

-Se recomienda el uso de enalapril o carvedilol.

D) Pacientes con reducción asintomática en el *strain* longitudinal global durante la quimioterapia

-No hay datos suficientes para detener o reducir la dosis de los fármacos, considerando el descenso del *strain* longitudinal global (SLG).

E) Pacientes con insuficiencia cardíaca durante y después del tratamiento para el cáncer

-En estos casos se recomienda tratar a los pacientes de acuerdo a lo recomendado en las guías de insuficiencia cardíaca.

GUIAS CANADIENSES
(*Canadian Cardiovascular Society*) [10]

A) Detección de grupos de riesgo

-Se recomienda la evaluación de los factores de riesgo tradicionales y un tratamiento óptimo de la enfermedad cardiovascular, con cuidados de rutina antes, durante y después de recibir la terapia oncológica. Recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad.
-Se recomienda que pacientes que reciban terapias cardiotóxicas, deben tener una evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar la terapia. Recomendación débil, evidencia de moderada calidad.

B) Pruebas diagnósticas recomendadas

-Se recomienda la misma modalidad de imagen y el mismo método para medir la FEVI antes, durante y después de la terapia oncológica. Sugerencia, evidencia de baja calidad.
-Puede considerarse la evaluación del *strain rate* para la detección precoz de disfunción miocárdica subclínica en pacientes tratados con terapias potencialmente cardiotóxicas. Sugerencia, evidencia de baja calidad.
-Pueden emplearse biomarcadores cardíacos (péptidos natriuréticos, troponinas) para la detección precoz de cardiotoxicidad en pacientes que reciben terapias cardiotóxicas. Recomendación débil, evidencia de moderada calidad.

C) Terapia

-En los pacientes de alto riesgo que experimentan disfunción miocárdica del ventrículo izquierdo debido al cáncer, se recomienda el uso de IECA, BRAT, betabloqueador, una estatina (solos o en combinación con otro fármaco) para reducir el riesgo de cardiotoxicidad. Recomendación débil, evidencia de moderada calidad.
-La meta de presión arterial para la mayoría de los pacientes deberá ser <140/90 mmHg excepto para los diabéticos en quienes la meta debería ser <130/80 mmHg, manteniendo la terapia antihipertensiva para lograr este objetivo. Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad.
-Se recomienda realizar una evaluación periódica electrocardiográfica antes del tratamiento y de manera periódica, vigilando el intervalo QT corregido (QTc). Si el valor de este intervalo excediera los 500 ms, deberán identificarse los disturbios metabólicos y electrolíticos que pudieran asociarse. Recomendación débil, evidencia de moderada calidad.
-Se recomienda que en los pacientes que experimenten una caída de >10% de la FEVI o que reporten un valor menor a 53% sean evaluados siguiendo las guías canadienses de Cardiología, y excluyendo otras causas de disfunción del ventrículo izquierdo. Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad.
-Se sugieren tratamientos antineoplásicos alternativos en pacientes que experimenten isquemia miocárdica debida a la terapia oncológica. Sugerencia, evidencia de baja calidad.

D) Prevención

-Sugieren el empleo de técnicas de radioterapia modernas (3D, radioterapia conformacional, radioterapia de intensidad modulada) cuando esté indicado que el paciente recibe irradiación mediastinal o torácica, para reducir el riesgo de cardiotoxicidad a corto y largo plazo.
Recomendación débil, evidencia de moderada calidad.

DATOS SUSTENTADOS EN ESTUDIOS CLÍNICOS

PREVENCIÓN DEL TRATAMIENTO

-Mediante el estudio de polimorfismos genéticos relacionados con el metabolismo de las antraciclinas o mutaciones en el alelo C28Y del gen *HFE* (asociados con hemocromatosis). Por el momento, estos procedimientos se realizan sólo en el ámbito de estudios de investigación.[13]
-Modificar la administración de quimioterapia incluyendo agentes menos cardiotóxicos que la doxorrubicina (epoxirubicina, idarubicina) o modificando la farmacocinética de los agentes (infusión continua, encapsulación liposomal).[13]
-Dexrazoxano: un quelante de hierro del complejo doxorubicina-hierro, con aprobaciones específicas por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA). Recomendaciones: Mujeres adultas con cáncer de mama metastásico quienes recibieron una dosis acumulada de doxorubicina >300 mg/m2 o que se habían beneficiado de un tratamiento anterior con este fármaco).[13]

PREVENCIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO

A) Fármacos moduladores del sistema Renina Angiotensina Aldosterona

Se han encontrado datos positivos que soportan el empleo del enalapril (IECA) y del candesartan (BRAT) con los datos del estudio *Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy* (PRADA).[13,15,18-20]

B) Betabloqueadores

Se destacan los resultados del efecto benéfico de carvedilol y nebivolol [13,15], sin demostrarse eficacia con la terapia combinada de enalapril y carvedilol por el momento.[20]

C) Estatinas

Su uso ha demostrado en mujeres con cáncer de mama, obteniendo una menor caída de la FEVI y una mejor incidencia de insuficiencia cardíaca.[13,15]

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DURANTE EL TRATAMIENTO

Diversos métodos diagnósticos han sido descritos, cada uno de los cuales tiene indicaciones, ventajas y desventajas.

A) Ecocardiografía

Es la piedra angular de la evaluación de la función cardíaca en los pacientes que reciben tratamiento farmacológico para el cáncer y el parámetro obtenido a través de ella. FEVI es el más utilizado,[16,17,21] definiendo la cardiotoxicidad con o sin asociación a síntomas de insuficiencia cardíaca.[21] Hace algunos años se han incorporado imágenes con *strain* y *strain-rate* para la detección precoz de cardiotoxicidad, incorporando también la evaluación de la función y deformación cardíaca en tres dimensiones. [21]

B) Resonancia magnética

Método de diagnóstico adicional, el cual puede ayudar a evaluar la caída de la FEVI. Algunos autores la consideran como la prueba de oro para la medición de los volúmenes ventriculares, la fracción de eyección y la masa ventricular izquierda. [22,23]

C) Escaneo nuclear

Útil para la detección de disfunción cardíaca, ya que es una técnica antigua y altamente reproducible. Presenta como desventaja el empleo de isótopos radioactivos con una dosis de 800 mBequerels (5-12 mSv), la cual corresponde a un valor correspondiente entre dos a tres años de radiación por fuentes naturales. [16,19]

BIOMARCADORES DURANTE EL TRATAMIENTO

En los últimos años se ha propuesto el siguiente grupo de biomarcadores séricos como método de monitoreo y estratificación de pacientes con riesgo.[24]

A) Troponinas

Han demostrado ser un parámetro eficaz en la detección precoz de cardiotoxicidad post quimioterapia, pudiendo identificar subgrupos de pacientes que pudieran beneficiarse del tratamiento con IECAs o siendo predictores de recuperación. Por el momento, la Troponina I es la más estudiada en comparación con la Troponina T. [24]

B) Péptido Natriurético Cerebral o péptido natriurético tipo B (BNP)

Aún sin un rol concluyente para la predicción de cardiotoxicidad. [24]

EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE REFERENCIA MUNDIAL

Desde el año 2014, en la Clínica Mayo se ha establecido una Unidad de Cardio-Oncología, con la intención de mejorar el cuidado a corto y largo plazo de los pacientes con cáncer, empleando una historia clínica electrónica, consultas electrónicas con especialistas y el empleo de una puntuación de riesgo de cardiotoxicidad. Esta puntuación de

riesgo, es la suma de los factores de riesgo asociados a algunas terapias y con las condiciones asociadas a morbilidad cardiovascular del propio paciente. [29]

En este centro de excelencia se recomienda el empleo de estrategias de monitoreo diagnóstico según el riesgo de cada paciente. En pacientes con riesgo muy alto se recomienda la ecocardiografía con *strain* longitudinal global antes de cada ciclo, a los 3-6 meses y al año de finalizado el tratamiento. Para los pacientes con riesgo alto, se recomienda la ecocardiografía con SLG cada 3 ciclos y un año después del tratamiento. Para los pacientes con riesgo intermedio se recomienda ecocardiografía con SLG a la mitad, al final, y a los 3-6 meses después del tratamiento. Para los pacientes con riesgo bajo se recomienda opcionalmente el empleo de ecocardiograma con SLG al final del tratamiento, no recomendándose ninguna medida para los pacientes con riesgo cardiovascular muy bajo.[29]

Con respecto al tratamiento según puntuación de cardiotoxicidad; en pacientes atendidos con una puntuación muy alta se recomienda la prescripción de IECAs/BRATs más carvedilol más estatinas, iniciándose una semana antes de la administración de las terapias oncológicas. En pacientes con puntuación alta se administran estos tres grupos terapéuticos pero con posterioridad a la administración de las terapias oncológicas. Para los pacientes con puntuación intermedia se debe valorar el riesgo y beneficio. [29]

COMENTARIOS

Toda guía debe utilizarse en el contexto de un sistema de salud, pudiendo ser adoptada de manera parcial o total, sobre todo con fines preventivos. Las guías aquí presentadas establecen una serie de recomendaciones generales, intentando identificar al grupo de pacientes que se beneficiarían de intervenciones diagnósticas y terapéuticas. Sin embargo, la puntuación de Cardiotoxicidad de la Clínica Mayo, la cual incorpora factores del paciente y de la medicación, podría ser un gran apoyo para establecer sistemas de diagnóstico precoz de complicaciones y de intervenciones eficaces para limitar el riesgo de cardiotoxicidad.

Es necesario resaltar que las terapias oncológicas dañar al corazón, y es por ello que las guías europeas hacen referencia a otros tipos de toxicidad vascular que se deben tener en cuenta en la detección precoz de complicaciones del paciente oncológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bellinger AM, Arteaga CL, Force T, Humpreys BD, Demetri GD, Druker BJ, Moslehi JJ. Cardio-Oncology. How New Targeted Cancer Therapies and Precision Medicine Can Inform Cardiovascular Discovery. Circulation 2015;132:2248-2258
2. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. European Heart Journal 2013;34:1102-1111
3. Lévy BI. Cardio-Oncology: an emerging discipline. Dialogues in Cardiovascular Medicine 2013;18(1)
4. Kim P, Vejpongsa P, Yeh ETH. Cancer Therapy-Induced Cardiomyopathy. Essential Cardiology 2013. DOI 10.1007/978-1-4614-6075-2_42
5. Franco VI, Lipshultz SE. Cardiac complications in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. Car diology in the Young 2015;25 (Suppl 2):107-116
6. Shelburne N, Adhikari B, Brell K, Davis M, Desvigne-Nickens P, Freedman A, Minasian L, et al. Cancer Treatment-Related Cardiotoxicity: Current State of Knowledge and Future Research Priorities. J Natl Cancer Inst 2014;106(9):dju232
7. Nguyen KL, Alrezk R, Mansourian PG, Nacim A, Rettig MB, Lee CC. The Crossroads of Geriatric Oncology and Cardio-Oncology. Curr Geri Rep 2015;4:327.337
8. Walker CM, Saldaña DA, Gladish GW, Dicks DL, Kicska G, Mitsumori LM, Reddy GP: Cardiac Complications of Oncologic Therapy. RadioGraphics 2013;33:1801-1815
9. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. European Heart Journal 2013;34:1102-1111
10. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Canadian Journal of Cardiology 2016;32:831-841
11. The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. European Heart Journal doi 10.1093/eurheartj/ehw211
12. Armenian SH, Laccetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2017;35:893-911
13. Steiner Rudolf K, Franco Vivian, Lipshultz Steven E. How Do We Improve the Long-Term Consequences of Cardiotoxicity in Survivors of Childhood Cancer?. Progress in Pediatric Cardiology 2014, doi; 10.1016/j-ppedcard.2014.09.004
14. Akolkar G, Bhullar N, Bews H, Shaikh B, Premecz S, Bordun KA, et al. The role of renin angiotensin system antagonists in the prevention of doxorubicin and trastuzumab induced cardiotoxicity. Cardiovascular Ultrasound 2015;13:18
15. Magnano LC, Martínez-Cibrian N, Andrade-González X, Bosch X. Cardiac Complications of Chemotherapy: Role of Prevention. Curr Treat Options Cardio Med 2014;16:312
16. Russell RR, Alexander J, Jain D, Poornima IG, Srivastava AV, Storozynsky E, Schwartz RG. The role and clinical effectiveness of multimodality imaging in the management of cardiac complications of cancer and cancer therapy. J Nucl Cardiol 2016; doi: 10.1007/s12350-016-0538-8
17. Tan TC, Scherrer-Crosbie M. Cardiac complications of chemotherapy: role of imaging. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2014;16(4):296
18. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Shulz-Menger J, Fangerland MV. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy

(PRADA): a 2x2 factorial, randomized placebo-controlled, double blind, clinical trial of candesartan and metoprolol. Eur Heart J 2016;37(21):1671-80
19. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, et al. Multidisciplinary Apprach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. J Clin Oncol 2017;35:870-877
20. Tromp J, Steggink LC, Van Veldhuisen DJ, Gietema JA, Van der Meer P. Cardio-Oncology: Progress in Diagnosis and Treatment of Cardiac Dysfunction. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2017;Volume 101 (4):481-490
21. Villaraga HR, Herrmann J, Nkomo VT. Cardio-Oncology: Role of Echocardiography. Progress in Cardiovascular Diseases 2014;57:10-18
22. Tamene AM, Masri C, Konety SH. Cardiovascular MR Imaging in Cardio-oncology. Magn Reson Imaging Clin N Am 2015(23): 105-116
23. Meyersohn NM, PUrsnani A, Neilan TG. Detection of Cardiac Toxicity Due to Cancer Treatment: Role of Cardiac MRI. Curr Treat Options Cardio Med 2015;17:38
24. Akhter N, Murtagh G, Yancy C. Strategies for early detection of cardiotoxicities from anticancer therapy in adults: evolving imaging techniques and emerging serum biomarkers. Future Oncol. 2015;11(14):2093-2103
25. Urün Y, Utkan G, Yalcin B, Akbulut H, Onur H, Oztuna DG, Senler FC. The role of cardiac biomarkers as predictors of trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer. Exp Oncol 2015;37(1):53-57
26. Altena R, Jan Van Veldhuisen D. Heart matters: cardiovascular complications related to cancer treatment. Future Oncol 2013;9(2):137-140
27. Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KKW. Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Detection, Prevention, and Management. Canadian Journal of Cardiology 2014;30:869-878
28. Perrino C, Schiattarella GG, Magliulo F, Ilardi F, Carotenuto G, Gargiulo G, et al. Cardiac Side Effects of Chemotherapy: State of Art and Strategies for a Correct Management. Current Vascular Pharmacology 2014;12:106-116
29. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villaraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and Management of Patients with Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology. Mayo Clin Proc. 2014;89(9):1287.1306

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/

Volumen 7 ■ Número 2 ■ Diciembre 2017

Carcinos Καρκίνος

Correspondencia

Rol de la mamografía en el diagnóstico del cáncer de mama

Role of mammography in the diagnosis of breast cancer

Ruth Garay Aybar [1,2]

Afiliaciones:
1, Departamento de Radiología, Hospital Militar Central, Lima - Perú
2, Escuela Profesional de Tecnología Médica, Universidad Alas Peruanas, Lima - Perú

Autor para correspondencia:
Ruth Garay Aybar
Hospital Militar Central, Lima - Perú
Avenida Faustino Sánchez Carrión S/N, Jesús María
Lima 11 – Perú
Teléfono: ++511 2193500
Email: ruth.garay.2014@hotmail.com

Recibido el 16 de agosto de 2017
Aceptado para publicación el 4 de diciembre de 2017

Señor editor,

el cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres tanto en los países desarrollados como en vías de desarrollo. La incidencia de cáncer de mama está aumentando en el mundo debido a la mayor esperanza de vida, aumento de la urbanización y la adopción de modos de vida occidentales.[1]

Según la Organización Mundial de la Salud los antecedentes familiares de cáncer de mama multiplican el riesgo por dos o tres. Algunas mutaciones, sobre todo en los genes *BRCA1, BRCA2* y *p53*, se asocian a un riesgo muy elevado de ese tipo de cáncer.[2]

Para detectar este mal hay exámenes como la mamografía, la cual es "una técnica segura, de alta sensibilidad y buena especificidad para la detección temprana de tumores de mama".[3] Importante prueba que es una luz de esperanza para miles de mujeres que sufren este mal mortal, el cáncer de mama. Pero en Perú el costo de un examen de mamografía es alto para las mujeres de escasos recursos económicos.

No podemos permanecer insensibles frente a esta cruda realidad, y una forma de vencer la lucha contra esta enfermedad es detectándola a tiempo. "El cáncer es una enfermedad potencialmente curable y prevenible. Si los modelos de atención son aplicables y se destinan los recursos pertinentes, un tercio de los casos podrían ser prevenidos y por ende evitar las muertes"[4]

Es por ello que sugiero que las máximas autoridades del Ministerio de Salud del Perú, deben asumir el liderazgo y organizar permanentes campañas de difusión dirigidas a mujeres jóvenes, con el objetivo de que ellas conozcan los procedimientos establecidos para auscultarse las mamas, puedan detectar a tiempo pequeños quistes, y acudan a un centro médico para hacerse su control de esta terrible enfermedad: el cáncer de mama.

También se deben difundir estas técnicas de prevención en los colegios, universidades, en las organizaciones sociales, eclesiásticas, etc.; para que ellas mismas aprendan a auscultarse las mamas desde su juventud, sobre todo a aquellas personas que tienen familiares que padecen del cáncer. Además, se debe aprovechar las nuevas tecnologías de la información y comunicación, como las redes sociales, para educar con materiales audiovisuales a las nuevas generaciones de nuestro país.

Disminuir la mortalidad del cáncer de mama en la población, sobre todo en los que tienen menos recursos económicos, es de vital importancia para salvar miles de vidas, y es una tarea en la que todos debemos estar involucrados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cáncer de mama: prevención y control. Introducción. Organización Mundial de la Salud. pp. 01. (Internet) Disponible en: http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/
2. Narod SA, Rodríguez AA. Predisposición genética para el cáncer de mama: genes BRCA1 y BRCA2, Revista de Salud Pública de México 2011;53:421-429.
3. Guerrero J. El rol de la mamografía en el diagnóstico del cáncer de mama. Carcinos 2011;1:68-75.
4. Payet E. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 2004 – 2005, Volumén IV. pp. 03. (Internet) Disponible en:http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/Febrero/13022014_Libro_RCLM_04_05.pdf

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 online 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 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 *erratum*, 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, sobrevida 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 Requeriments 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 deshonesta 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.com.pe, o en dispositivos de registro digital en las oficinas de la revista (Av. Guardia Civil 571, Piso 3, San Borja).

Únicos con
250 especialistas
con más de
13 mil vidas
salvadas
Oncosalud
Tu lucha, mi lucha.

Ya somos más de **800,000** Afiliados

Afíliate 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.*