

ISSN 2222-5730

Carcinomas

Revista de Investigación Oncológica

Volumen 6, Número 2, Junio 2016



Carcinos

Καρκίνος

Director

Dr. Alfredo Aguilar Cartagena

Editor General

Dr. Henry Gómez Moreno

Editor Científico

Dr. Carlos Vallejos Sologuren

Co-editor General

Blgo. Joseph Pinto Oblitas

Editor de Estilo

Blga. Jhajaira Araujo Soria

Comité Editor

Dr. António Araújo

Universidade de Porto (Portugal)

Lic. Maricarmen Alfaro

Oncosalud—AUNA (Perú)

Dr. María Berenguel

Oncosalud—AUNA (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

Oncosalud—AUNA (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. Silvia Neciosup

Oncosalud—AUNA (Perú)

Dr. Luis Raez

Memorial Health Care System (Estados Unidos)

Dr. Christian Rolfo

Universidad de Amberes (Bélgica)

Dr. Luis Pinillos

Radioncología (Perú)

Dr. Jaime Ponce

Oncosalud—AUNA (Perú)

Dr. Fernando Salas

Oncosalud—AUNA (Perú)

Dr. Gustavo Sarria

Oncosalud—AUNA (Perú)

Dr. Fernando Suazo Casanova

Oncosalud—AUNA (Perú)

Dr. José Sullón

Oncosalud—AUNA (Perú)

Dr. Carlos Vigil

Oncosalud—AUNA (Perú)

Dr. Frank Young

Oncosalud—AUNA (Perú)

Dr. Mayer Zaharia

Radioncología (Perú)

Declaración:

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

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

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

Carcinos

Revista de Investigación Oncológica

Número 2, Volumen 6, Junio 2016



Imagen de la portada: Hematoma subdural agudo (ver artículo de **Garay et al.**)

Carcinos

ISSN 2222-5730

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

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: 1500 ejemplares

Impreso por CIMAGRAF

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

Junio 2016

oncosalud
auna

Contenido

Editorial Páginas

Aguilar A. Neoplasias malignas raras, desafíos por comprender y superar.....47

Artículos Originales

Garay M, et al. Comparación de dosimetría en tomografías diagnósticas de la clínica Delgado respecto a estándares internacionales.....50

Montes S, et al. Características clínicas y patológicas según subtipos moleculares del cáncer de mama en mujeres ≤ 45 años en la población de Oncosalud del 2010 a 2013.....55

Pari-Salas J, et al. Relación entre variabilidad del índice de resistencia de arterias uterinas y sobrevida en pacientes de cáncer de cérvix sometidas a braquiterapia de baja tasa de dosis.....63

Reportes de casos

Ventosilla R, et al. Cáncer mucoepidermoide de parótida con compromiso cutáneo.....71

Temas de revisión

Rabanal C, et al. Ácidos Quimioterapia metronómica en cáncer de mama: ¿Una alternativa?.....75

Valenzuela-Rodriguez G, et al. Cáncer Actualización en Cardio-Oncología para el Médico Oncólogo Clínico.....81

Castro D, et al. Cáncer ¿Puede la quimioterapia metronómica mejorar la sobrevida libre de progresión y sobrevida global en pacientes pediátricos con sarcomas avanzados?: Experiencia preliminar.....91

Neoplasias malignas raras, desafíos por comprender y superar.

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

El cáncer es una enfermedad multifacética y multifactorial y pese a todos los avances con los que actualmente se cuenta tanto para su diagnóstico como para su tratamiento y prevención, no ha dejado de sorprendernos en ningún momento planteándonos retos que muchas veces no llegamos a comprender y por lo tanto a superar.

Si bien es cierto que una gran mayoría de tumores malignos son ahora bien conocidos y bastante frecuentes, existe otro grupo importante que son raros en su composición histológica, en su comportamiento clínico y en su frecuencia de presentación y en los que muchas veces las disciplinas terapéuticas conocidas no nos permiten alcanzar el éxito obtenido para con aquéllos más comunes. No hay segmento corporal que no nos haya dado uno de estas neoplasias malignas raras.

En este número de *Carcinos*, el Dr. Alejandro Figueroa y sus colaboradores nos presentan un reporte de caso en el cual describen un cáncer mucoepidermoide de parótida con compromiso cutáneo, tipo de tumor muy infrecuente que por cierto que nos llama a revisar todos aquéllos casos que igualmente vemos muy de vez en cuando.

Uno de los tipos más raros de cáncer lo constituyen las neoplasias malignas del intestino delgado, apenas si suman el 2% de todos los cánceres del tracto gastrointestinal y justamente el reducido número de casos existente y su heterogeneidad histológica han limitado la investigación en su historia natural y su pronóstico. Así pues en el 98% de los tumores del intestino delgado podemos hallar adenocarcinomas, tumores carcinoides, sarcomas o GIST, linfomas, teniendo cada uno de ellos su propio comportamiento clínico lo cual dificulta su diagnóstico en etapas tempranas y su pronta intervención terapéutica, pues en muchas ocasiones ya han producido metástasis.

La mama es otro de los órganos que no ha dejado de sorprendernos con la variedad de tumores malignos raros. El carcinoma adenoide quístico de

la mama suma apenas el 0,1% de esos tumores malignos.¹⁻⁴ Tiene un bajo potencial de malignidad que nos recuerda al carcinoma adenoide quístico de la glándula salival.² El carcinoma apocrino de la mama característicamente se presenta como enfermedad multicéntrica unilateral,^{8,9} descrito últimamente por la OMS como carcinoma con diferenciación apocrina, y su conducta y pronóstico son muy similares a la del carcinoma ductal invasivo.^{9,11,12} El linfoma, primario o secundario, unilateral o bilateral, solo es el 0,5% de todas las neoplasias malignas mamarias siendo el linfoma difuso a células grandes B el tipo histológico más común.¹³⁻¹⁵ También está el carcinoma con diferenciación neuroendocrina, menos del 1% de los tumores de mama, son comúnmente receptores estrogénicos positivos aunque por sus características imagenológicas se parecen más a los triple negativo, de pronóstico similar al carcinoma ductal invasivo, su grado de diferenciación neuroendocrina es un factor de riesgo independiente de mal pronóstico.^{2,17,20} Mucho más raro aun es el angiosarcoma de mama; de 0,04% a 0,05% de las neoplasias malignas de mama, habiéndose descrito casos de angiosarcomas secundarios los cuales presentan un pronóstico mucho más pobre que el primario.^{2,28,29}

Entre los sarcomas de tejidos blandos, están los leiomiomas superficiales, 5 a 10% entre todos ellos; y de ellos el más común es el leiomioma primario subcutáneo que es el 2-3% de los sarcomas de tejidos blandos, que exhiben un pleomorfismo inmunohistoquímico muy peculiar.³⁵⁻³⁷

En cuanto a las gónadas, los tumores estromales del ovario, son neoplasias bastantes infrecuentes también; se desarrollan a partir del tejido conectivo que sostiene juntos a los ovarios y que producen las hormonas femeninas; los principales son los tumores de la teca granulosa y los tumores de las células de Sertoli-leydig, todos ellos son considerados de bajo grado sumando apenas el 2% de los tumores ováricos.

El ano puede ser afectado también por neoplasias raras, siendo el carcinoma verrucoso uno de ellos; el cual se asocia a HPV-6 and 11, y es conocido también como tumor de Buschke-Lowenstein, microscópicamente luce como como un condiloma acuminado, no produce metástasis; suele grande, con aspecto de coliflor, blando de crecimiento lento es doloroso y produce prurito. Otro interesante y de pésimo pronóstico es el melanoma anal, apenas está entre el 0,5% a 5% de todas las neoplasias de ano, siendo el melanoma de canal anal el tercer sitio de ocurrencia luego del melanoma de piel y ocular, muchas veces confundida con hemorroides trombosada.

Estas son solo algunas de las neoplasias malignas más raras que pueden verse, sin duda no hemos descrito otras más como el carcinoma de Merckel, vipoma, tumor de pancoast, síndrome de Gorlin, síndrome de Cowden, adamantinoma, estesioneurolastoma y tantos otros.

Al final de esta pequeña revisión solo podemos decir que muchos de estos tumores son agresivos y difíciles de tratar y que ... *son raros*...

BIBLIOGRAFÍA

1. Glazebrook KN, Reynolds C, Smith RL, Gimenez EI, Boughey JC. Adenoid cystic carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194:1391–6. [PubMed]
2. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2012. WHO Classification of Tumours of the Breast.
3. Wang S, Ji X, Wei Y, Yu Z, Li N. Adenoid cystic carcinoma of the breast: Review of the literature and report of two cases. *Oncol Lett.* 2012;4:701–4.
4. Santamaría G, Velasco M, Zanón G, Farrús B, Molina R, Solé M, et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast: Mammographic appearance and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171:1679–83.
5. 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;56:497–506.
6. Sumpio BE, Jennings TA, Merino MJ, Sullivan PD. Adenoid cystic carcinoma of the breast. Data from the Connecticut Tumor Registry and a review of the literature. *Ann Surg.* 1987;205:295–301.
7. Gilles R, Lesnik A, Guinebretière JM, Tardivon A, Masselot J, Contesso G, et al. Apocrine carcinoma: Clinical and mammographic features. *Radiology.* 1994;190:495–7.
8. Gokalp G, Topal U, Haholu A, Kizilkaya E. Apocrine carcinoma of the breast: Mammography and ultrasound findings. *Eur J Radiol.* 2006;60:55–9.
9. Cadoo KA, McArdle O, O'shea AM, Power CP, Hennessy BT. Management of unusual histological types of breast cancer. *Oncologist.* 2012;17:1135–45.
10. Vranic S, Tawfik O, Palazzo J, Bilalovic N, Eyzaguirre E, Lee LM, et al. EGFR and HER-2/neu expression in invasive apocrine carcinoma of the breast. *Mod Pathol.* 2010;23:644–53.
11. Abati AD, Kimmel M, Rosen PP. Apocrine mammary carcinoma. A clinicopathologic study of 72 cases. *Am J Clin Pathol.* 1990;94:371–7.
12. Japaze H, Emina J, Diaz C, Schwam RJ, Gercovich N, Demonty G, et al. 'Pure' invasive apocrine carcinoma of the breast: A new clinicopathological entity? *Breast.* 2005;14:3–10.
13. Surov A, Holzhausen HJ, Wienke A, Schmidt J, Thomssen C, Arnold D, et al. Primary and secondary breast lymphoma: Prevalence, clinical signs and radiological features. *Br J Radiol.* 2012;85:e195–205.
14. Shim E, Song SE, Seo BK, Kim YS, Son GS. Lymphoma affecting the breast: A pictorial review of multimodal imaging findings. *J Breast Cancer.* 2013;16:254–65.
15. Domchek SM, Hecht JL, Fleming MD, Pinkus GS, Canellos GP. Lymphomas of the breast: Primary and secondary involvement. *Cancer.* 2002;94:6–13.
16. Sapino A, Righi L, Cassoni P, Papotti M, Gugliotta P, Bussolati G. Expression of apocrine differentiation markers in neuroendocrine breast carcinomas of aged women. *Mod Pathol.* 2001;14:768–76.
17. Cheng YS, Zhou ZR, Yang WT, Peng WJ, Chen J. Neuroendocrine carcinoma of the breast: Mammographic features correlated with sonography and histopathological findings. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2012;34:917–22.
18. Jeon CH, Kim SM, Jang M, Yun BL, Ahn HS, Kim SW, et al. Clinical and radiologic features of neuroendocrine breast carcinomas. *J Ultrasound Med.* 2014;33:1511–8.
19. Park YM, Wu Y, Wei W, Yang WT. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: Clinical, imaging, and histologic features. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;203:W221–30.
20. Wang J, Wei B, Albarracin CT, Hu J, Abraham SC, Wu Y. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: A population-based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. *BMC Cancer.* 2014;14:147.
21. Berg WA, Yang WT. 2nd ed. Salt Lake City, UT: Amirsys; 2013. Diagnostic Imaging Breast.
22. Choi BB, Shu KS. Metaplastic carcinoma of the breast: Multimodality imaging and histopathologic assessment. *Acta Radiol.* 2012;53:5–11. [
23. Patterson SK, Tworek JA, Roubidoux MA, Helvie MA, Oberman HA. Metaplastic carcinoma of the breast: Mammographic appearance with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169:709–12.
24. Günhan-Bilgen I, Memiş A, Ustün EE, Zekioglu O, Ozdemir N. Metaplastic carcinoma of the breast: Clinical, mammographic, and sonographic findings with histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178:1421–5.
25. Yang WT, Hennessy B, Broglio K, Mills C, Sneige N, Davis WG, et al. Imaging differences in metaplastic and invasive ductal carcinomas of the breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:1288–93.
26. Hu Q, Chen WX, Zhong SL, Li J, Luo Z, Tang JH, et al. Current progress in the treatment of metaplastic breast carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14:6221–5.
27. Shah DR, Tseng WH, Martinez SR. Treatment options for metaplastic breast cancer. *ISRN Oncol.* 2012;2012:706162.
28. Glazebrook KN, Magut MJ, Reynolds C. Angiosarcoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:533–8.
29. Yang WT, Hennessy BT, Dryden MJ, Valero V, Hunt KK, Krishnamurthy S. Mammary angiosarcomas: Imaging findings in 24 patients. *Radiology.* 2007;242:725–34.
30. Lee SH, Park JM, Kook SH, Han BK, Moon WK. Metastatic tumors to the breast: Mammographic and ultrasonographic findings. *J Ultrasound Med.* 2000;19:257–62.
31. Kwan WH, Choi PH, Li CK, Shing MK, Chik KW, Yuen P, et al. Breast metastasis in adolescents with alveolar rhabdomyosarcoma of the extremities: Report of two cases. *Pediatr Hematol Oncol.* 1996;13:277–85.
32. Noguera J, Martínez-Miravete P, Idoate F, Díaz L, Pina L, Zornoza G, et al. Metastases to the breast: A review

- of 33 cases. *Australas Radiol.* 2007;51:133–8.
33. Chung SY, Oh KK. Imaging findings of metastatic disease to the breast. *Yonsei Med J.* 2001;42:497–502.
34. Vaughan A, Dietz JR, Moley JF, Debenedetti MK, Aft RL, Gillanders WE, et al. Metastatic disease to the breast: The Washington University experience. *World J Surg Oncol.* 2007;5:74.
35. Weiss SW, Goldblum JR. *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors.* 4th ed. St. Louis (USA): Mosby; 2001. Leiomyosarcoma; pp. 727–48.
36. Lin JY, Tsai RY. Subcutaneous leiomyosarcoma on the face. *Dermatol Surg.* 1999;25:489–91.
37. Auroy S, Contesso G, Spatz A, Genin J, Marquis A, Lecesne A, et al. Primary cutaneous leiomyosarcoma: 32 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 1999;126:235–42.



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

Comparación de dosimetría en tomografías diagnósticas de la Clínica Delgado con respecto a estándares internacionales

Dosimetry comparison in diagnostic tomography at Delgado Clinic with respect to international standards

Miguel Garay¹, Karla Rosazza¹, Pierre Araujo¹, Miguel Trelles¹

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

RESUMEN

Introducción: El objetivo de este estudio fue calcular las dosis promedio de radiación en tomografías diagnósticas en adultos por región anatómica y compararlos con los estándares internacionales. **Métodos:** Se seleccionaron tomografías computarizadas desde noviembre 2015 a abril 2016, excluyéndose los estudios de planificación de radioterapia y los realizados durante procedimientos intervencionistas. Se contabilizaron las adquisiciones, agrupándolas en tres segmentos anatómicos: cabeza, tórax y abdomen completo, independientemente de la fase o del uso de contraste. Las adquisiciones de otros segmentos anatómicos fueron excluidas, así como las realizadas en población pediátrica. Se consignaron datos demográficos y de dosimetría. Se revisó en la literatura los valores promedios. **Resultados:** Se revisaron 1208 adquisiciones, en 645 pacientes, con un total de 1026 estudios validos (93,9%). Nuestros promedios de índices de dosis de tomografías (IDT), por segmento fueron: cabeza, 49 mGy; tórax, 13,9 mGy y abdomen, 16,3 mGy, respectivamente. Estos resultados muestran que nuestros valores están a la par o por debajo del promedio en países de referencia. El 44,1% de los pacientes fueron expuestos a más de una adquisición durante el periodo estudiado. **Conclusiones:** La tomografía continuará siendo una herramienta diagnóstica indispensable. Es importante continuar con esfuerzos para limitar el potencial de daño de esta técnica tan importante. Se tienen que continuar haciendo estudios de dosimetría a fin de conocer nuestros promedios nacionales, optimizar la dosis y minimizar los riesgos.

Palabras clave: Dosimetría, tomografía.

ABSTRACT

Background: The aim of this study was to calculate the average doses of radiation in diagnostic tomograms in adults for anatomical region and compare them with international standards. **Methods:** Computed tomography scans were selected from November 2015 to April 2016, excluding radiotherapy planning studies and those performed during interventional procedures. Acquisitions were counted, grouping them into three anatomical segments: head, thorax and complete abdomen, independently of the phase or the use of contrast. Acquisitions of other anatomic segments were excluded, as well as those performed in pediatric patients. Demographic and dosimetry data were recorded. The average values were reviewed from the published literature. **Results:** We reviewed 1208 acquisitions, in 645 patients, with a total of 1026 valid studies (93.9%). Our mean computed tomography dose index (CTDI) per segment were: head, 49 mGy; thorax, 13.9 mGy and abdomen, 16.3 mGy; respectively. These results show that our values are at or below the average in reference countries. 44.1% of patients were exposed to more than one acquisition during the period studied. **Conclusions:** Tomography will continue to be an indispensable diagnostic tool. It is important to continue efforts to limit the potential for damage of this important technique. Dosimetry studies must be continued in order to know our national averages, optimize dosage and minimize risks.

Keywords: Dosimetry, tomography.

Autor para correspondencia:

Miguel Garay
Departamento de Radiodiagnóstico, Oncosalud, AUNA.
Guardia Civil 571, San Borja
Lima 41 – Perú
Teléfono: ++51 5137900
Email: mgaray@auna.pe

Recibido el 15 de Mayo de 2016
Aceptado para publicación el 25 de Mayo de 2016

INTRODUCCIÓN

Es impensable hoy en día la resolución de problemas diagnósticos sin la ayuda de algún método de imagen. Dentro de los métodos de imagen, la tomografía computarizada (TC) tiene la

ventaja de permitir estudios rápidos y con alta resolución.

Desde su introducción en la práctica clínica en la década de 1970, el uso de la TC se ha incrementado año tras año. Sólo en Estados Unidos de América, el año 2000 se realizaron más de 62

millones de tomografías, de los cuales alrededor del 6%, correspondieron a estudios en población pediátrica.¹

El desarrollo de distintas aplicaciones en especialidades clínicas y quirúrgicas, tanto con fines diagnósticos como terapéuticos, incluyendo estudios con fines de planificación de radioterapia, han convertido a la TC, en una herramienta invaluable y de uso cotidiano.

El mayor desarrollo económico alcanzado en nuestro país en los últimos años, ha alentado la proliferación de centros prestadores de servicios de salud, públicos y privados, a fin de cubrir la siempre creciente demanda de atención médica, ampliándose la oferta en centros de diagnóstico por imágenes, con la consiguiente reducción del costo de los estudios. Todo esto ha favorecido la masificación del uso de la TC, tendencia que seguirá creciendo en el futuro próximo.

No obstante de ser una herramienta diagnóstica imprescindible en muchos escenarios clínicos, la TC no está exenta de riesgos potenciales, sin duda el más temido es su asociación al desarrollo de cáncer. Este riesgo deriva del efecto estocástico de la radiación ionizante sobre el núcleo celular y particularmente sobre la integridad de los genes contenidos en su ADN. Entre los mecanismos productores de daño genético destacan la toxicidad secundaria a la formación de radicales liberados, las mutaciones puntuales y la alteración de los sistemas reparativos del ADN.²

Se ha demostrado en estudios tomográficos, una relación lineal entre la dosis de radiación recibida y la disrupción de las cadenas de ADN, factor que más se ha relacionado con el desarrollo de cáncer.³ El riesgo de desarrollar una neoplasia sólida y leucemia, incrementan en forma lineal y exponencial, respectivamente. Este riesgo aumenta de forma inversamente proporcional con la edad.⁴ De esto se colige que el potencial perjudicial de la radiación ionizante es mayor cuando se realizan estudios seriados y multifásicos y más aún cuando se realizan en población pediátrica.

Se ha intentado calcular la dosis de radiación que el paciente recibe en cada estudio tomográfico, a través de la utilizan fantomas y sensores. Tradicionalmente se ha venido utilizando el índice de dosis de tomografía (IDT) y el DLP, que es el producto de la dosis por la dosis por la longitud del cuerpo irradiado, para establecer un parámetro de comparación.⁵

Se han desarrollado esfuerzos por disminuir la dosis tanto como sea posible. Existen diferentes técnicas que incluyen la reducción del voltaje del tubo, la disminución de la corriente del tubo, la modulación angular o longitudinal de la corriente del tubo, el control automático de exposición en respuesta a la

variación de la intensidad de los rayos x que llega al detector y la reconstrucción iterativa de las imágenes a fin de mejorar su calidad. Todos estos permiten reducir la dosis sin afectar de forma significativa la calidad diagnóstica de un estudio.

En nuestro país no existen trabajos sobre dosimetría en la práctica clínica habitual.

El objetivo del presente estudio fue calcular las dosis promedio de radiación en tomografías diagnósticas en adultos por región anatómica y compararlos con los estándares internacionales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio

Se buscó en el sistema de almacenamiento y distribución de imágenes (PACS) de la Clínica Delgado, datos estudios de tomografía realizados en población adulta (≥ 18 años), comprendidos entre las fechas del 01 de noviembre del 2015 al 30 de abril del 2016, de los cuales fueron excluidas los que no contaban con la hoja de registro de dosis, así como aquellos realizados con fines no diagnósticos (procedimientos intervencionistas y para planificación de radioterapia).

Colección de datos

En los estudios multifásicos se consideró cada fase (no contrastada, arterial, venosa o tardía) como una adquisición independiente. Todas las adquisiciones fueron clasificadas según segmento anatómico en: cabeza, tórax, abdomen y otros segmentos (cuello, miembros superiores o inferiores). Se excluyeron aquellas adquisiciones cuando las dosis, correspondientes a al menos dos segmentos anatómicos contiguos que no podían ser individualizadas (por ejemplo: tórax-abdomen o cabeza-cuello).

Todas las adquisiciones que finalmente quedaron fueron consideradas válidas, de las cuales se consignaron sus datos demográficos y del índice de dosis de tomografía (IDT).

Parámetros de referencia

Se utilizó como parámetro internacional el valor de CTDI vol más bajo obtenido por el programa de acreditación del ACR para los segmentos de cabeza y abdomen respectivamente que fueron 55,8 y 17,0 respectivamente.⁶ En el caso del tórax no se pudo obtener un parámetro de referencia en dicho estudio.

RESULTADOS

Entre noviembre 2015 y abril 2016 se realizaron un total de 1208 adquisiciones en 645 pacientes,

Tabla 1. Características demográficas de las pacientes incluidas en el estudio.

	n	%
Pacientes	1026	
Edad		
Mediana (rango)	56 (18-100)	
<60	597	58,2
>60	429	41,8
Sexo		
Femenino	517	50,4
Masculino	509	49,6

tomándose como válidas 927 adquisiciones (76,7%). El resto, 281 adquisiciones (23,3%) fueron excluidas por corresponder a población pediátrica, no contar con la hoja de registro de dosis almacenada en el PACS, ser estudios no diagnósticos o cuando las dosis no podían ser individualizadas por segmento.

Los datos demográficos se muestran en la **Tabla 1**. No hubo diferencia significativa en el sexo entre ambos grupos. La tabla 2 muestra el total de estudios dentro de cada segmento corporal: cabeza (28,8%), tórax (11,4%), abdomen (48,2%) y otros segmentos (11,5%). (**Tabla 2**)

El 44,1% de los pacientes fueron sometidos a más de una adquisición durante el periodo de estudio (**Tabla 3**). Con un máximo de 10 adquisiciones realizadas en dos pacientes.

El IDT (mGy) promedio encontrado por segmento

corporal fue: tórax (13,88), cabeza (49,68) y abdomen (16,33). (**Tabla 4**).

DISCUSIÓN

Nuestros valores de dosimetría para cabeza y abdomen son similares o están por debajo de los estándares internacionales mostrados. Estos resultados encontrados demuestran que en nuestro medio es posible alcanzar dosis de radiación en tomografía comparables con los estándares mundiales, sin detrimento de la calidad diagnóstica de la imagen (**Figura 1 y 2**).

En el periodo de realización del estudio no se recibió ninguna queja al respecto de parte de los médicos tratantes tampoco se encontró error diagnóstico atribuible a la calidad diagnóstica lograda al disminuir la dosis. No se pudo obtener un parámetro de referencia en la literatura para comparar estudios de tórax.

Tabla 2. Segmentos corporales evaluados.

	n	%
Parte del cuerpo		
Cabeza	267	28,8
Tórax	106	11,4
Abdomen	447	48,2
Otros	107	11,5

Tabla 3. Número de exposiciones por paciente.

	n	%
Número de exposiciones		
1	304	55,9
2	129	23,7
3-4	85	15,6
5+	26	4,8

Tabla 4. Valores promedio de CTDI por segmento corporal.

IDT	Min	Max	Mediana	Media	D. S	Estándar de referencia
Cabeza	17,32	95,39	51,28	49,68	11,08	55,8
Tórax	3,83	36,52	12,14	13,88	6,31	
Abdomen	1,70	41,11	14,96	16,33	6,70	17

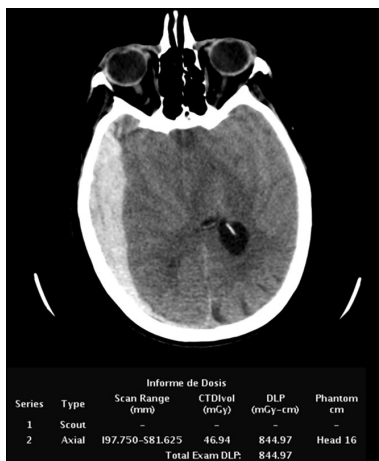


Figura 1. Imagen de un hematoma subdural agudo obtenido con una dosis de 46.9 mGy

Siguiendo el principio de ALARA (del inglés *As Low As Reasonably Achievable*), es importante mantener la dosis al mínimo posible sin perjudicar la calidad diagnóstica de los estudios y recordar que cuando hacemos estudios radiológicos, particularmente en tomografía computada, no se trata de obtener imágenes bonitas sino de lograr diagnósticos precisos.

En nuestra experiencia los más resistentes al cambio fueron los mismos radiólogos, que se han

habitado a imágenes alcanzadas con dosis más elevadas y con menor ruido. Toma tiempo acostumbrarse a estudios ligeramente más ruidosos, pero que mantienen una calidad perfectamente diagnóstica.

Se necesitan realizar más estudios de dosimetría en otros centros hospitalarios de gran demanda, como un primer paso para conocer nuestros promedios nacionales, a partir de los cuales se pueda establecer nuestra tendencia en el tiempo a fin de optimizar la dosis, así como conocer los promedios



Figura 2. Imagen de una apendicitis aguda obtenida con una dosis de 16.6 mGy

nacionales en población pediátrica.

La tomografía es una herramienta diagnóstica indispensable que puede ser utilizada disminuyendo los riesgos relacionados a la radiación.

Se tienen que continuar haciendo estudios de dosimetría a fin de conocer nuestros promedios nacionales, optimizar la dosis y minimizar los riesgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357:2277-84.
2. Rieger KE, Hong WJ, Tusher VG, Tang J, Tibshirani R, Chu G. Toxicity from radiation therapy associated with abnormal transcriptional responses to DNA damage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 ;101:6635-40.
3. Löbrich M, Rief N, Kühne M, Heckmann M, Fleckenstein J, Rube C, et al. In vivo formation and repair of DNA double-strand breaks after computed tomography

examinations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:8984-9.

4. [Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII – Phase 2, 2006. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. National Academies Press, Washington, DC.
5. Leitz W, Axelsson B, Szendrői Radiat G. Computed tomography dose assessment – a practical approach. *Prot. Dosim.* 1995; 57: 377-380.
6. McCollough C, Branham T, Herlihy V, Bhargavan M, Robbins L, Bush K, et al. Diagnostic reference levels from the ACR CT Accreditation Program. *J Am Coll Radiol.* 2011;8:795-803.

Declaración de conflictos de intereses:

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



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

Características clínicas y patológicas según subtipos moleculares del cáncer de mama en mujeres ≤ 45 años en Oncosalud en el periodo 2010 a 2013.

Clinical and pathological characteristics according to breast cancer subtypes of in women aged 45 years old or younger at Oncosalud in the period 2010 to 2013.

Sendy Montes¹, Jackelyn Murga¹, Cristihan Rau², Claudio J. Flores³, Miluska Castillo⁴, Jaime Ponce⁵, Carlos Castañeda⁵, Richard Dyer⁶, Alfredo Aguilar⁵.

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

2, Departamento de Radioterapia, Oncosalud, AUNA. Lima, Perú.

3, Dirección Científica y Académica, Oncosalud, AUNA. Lima, Perú.

4, Departamento de Investigación, Instituto de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.

5, Unidad de Mama, Oncosalud, AUNA. Lima, Perú

6, Departamento de Patología, Oncosalud, AUNA. Lima, Perú.

RESUMEN

Introducción: La clasificación molecular del cáncer de mama brinda un valor pronóstico y predictivo, mientras que la edad joven es un factor independiente de mal pronóstico. Este trabajo describe las características clínicas, histológicas y de inmunohistoquímica del cáncer de mama en pacientes ≤45 años. **Métodos:** Estudio retrospectivo en mujeres ≤45 años, diagnosticadas y tratadas por cáncer de mama en la clínica Oncosalud, durante el 2010 al 2013. Los fenotipos se clasificaron en cuatro: Luminal A (ER+ y/o PgR+, HER2, Ki67 ≤14%); Luminal B (ER+ y/o PgR+, HER2-, Ki67 >14%) o (ER+ y/o PgR+, HER2+, Ki67 >14%); Triple negativo (ER-, PgR-, HER2-) y el HER2 (ER-, PgR-, HER2+). Se usó la prueba de Chi-cuadrado para evaluar la asociación entre las variables en estudio. **Resultados:** De 137 pacientes evaluadas, 16 (11,7%) fueron Luminal A, 39 (28,5%) Luminal B, 29 (21,2%) Triple negativo y 15 (10,9%) pacientes fueron HER2+. El compromiso ganglionar fue más predominante en el subtipo Luminal B, seguida de HER2+ y el Triple negativo. También hubo mayores casos detectados en estadios clinicopatológicos T1-T2 y la mayoría correspondieron a un grado histológico III. **Conclusión:** Se pudieron observar asociaciones entre los subtipos y características clinicopatológicas ampliamente descritos en la literatura. Debido a que la población de Oncosalud pertenece a un estrato socio-económico medio alto, la condición socioeconómica no explica la alta prevalencia de tumores triple negativos en la población peruana.

Palabras clave: *Cáncer de mama, Subtipos moleculares, Inmunohistoquímica, Factores de Pronóstico.*

ABSTRACT

Background: The molecular classification of breast cancer provides a prognostic and predictive value, while the young age is an independent factor of poor prognosis. This work describes the clinical, histological and immunohistochemical characteristics of breast cancer in women aged ≤45 years old. **Methods:** We retrospectively evaluate women ≤45 years old, diagnosed and treated for breast cancer at Oncosalud Clinic, during 2010 to 2013. Breast tumors phenotypes were classified in four: Luminal A (ER+ a/o PgR+, HER2-, Ki67 ≤14%); Luminal B (ER+ a/o PgR+, HER2-, Ki67 >14%) or (ER+ a/o PgR+, HER2+, Ki67 >14%); Triple negative (ER-, PgR-, HER2-) and HER2 (ER-, PgR-, HER2+). The Chi-square analysis was used to assess the association between the variables evaluated. **Results:** Out of 137 evaluated patients, 16 (11.7%) were Luminal A, 39 (28.5%) Luminal B, 29 (21.2%) Triple-negative and 15 (10.9%) patients were HER2+. Positive lymph nodes were more predominant in the subtype Luminal B followed by HER2+ and Triple negative. Also, there were more detected cases in T1-T2 pathological clinical stages and the majority corresponded to III at the histological grade. **Conclusion:** It was possible to observe associations between the subtypes and clinicopathological characteristics widely described in the literature. Because the population of Oncosalud belongs to a medium-high socioeconomic stratum, socioeconomic status does not explain the high prevalence of triple negative tumors in the Peruvian population.

Keywords: *Breast cancer, Molecular subtypes, Immunohistochemistry, Prognostic Factors.*

Autor para correspondencia:

Sendy Montes Llacua

Departamento de Radiodiagnóstico, Oncosalud, AUNA.

Guardia Civil 571, San Borja

Lima 41 – Perú

Teléfono: ++51 955323462

Email: smontes@oncosalud.pe

Recibido el 10 de Enero de 2015

Aceptado para publicación el 4 de Abril de 2016

INTRODUCCIÓN

La variabilidad genética, molecular y la heterogeneidad tumoral son determinantes en el pronóstico del cáncer de mama. Los cDNA microarrays han sido muy usados para el descubrimiento de genes implicados en procesos críticos del cáncer como el control del crecimiento celular, muerte y diferenciación celular. La correlación de esta información con la características específicas de la variación fenotípica, sirven de plataforma para mejorar la clasificación del cáncer de mama y su tratamiento.¹⁻⁴

La mayor incidencia de los subtipos Triple Negativo y HER2+ se produce en mujeres menores de 40 años de edad.⁵

Los factores pronóstico aceptados son, grado y tipo histológico, grado nuclear, número de ganglios linfáticos, tamaño del tumor, estado de receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP) y la edad de la paciente. Sin embargo, estos factores se interrelacionan y los estudios sugieren que las pacientes muy jóvenes con receptores hormonales positivos, tienen un riesgo significativamente mayor de recurrencia en relación a pacientes de mayor edad con los mismos subtipos tumorales. Por el contrario, las pacientes jóvenes pre-menopáusicas y mayores con receptores hormonales negativos, tienen resultados similares.⁶⁻⁸

El índice de proliferación celular determinado por la expresión de Ki-67, fue incluido al panel de tipificación de los subtipos Luminales desde el año 2009, cuando se usó para discriminar entre los tumores Luminal A de los tumores Luminal B que no expresan HER2.^{9,10}

Los RE positivos se asocian a buen pronóstico en mujeres caucásicas, afroamericanas e hispanas, y están asociados a factores de riesgo como obesidad y la paridad.^{11,12}

Existe una relación bien marcada entre la prevalencia de los subtipos de cáncer de mama con la etnia. Existen diversos estudios realizados en poblaciones caucásicas, asiáticas, africanas e hispanas. Las pacientes afroamericanas e hispanas tienen una alta prevalencia del subtipo Triple Negativo. Es característica de los tumores de mama Triple Negativo presentar un alto grado histológico, presentando en jóvenes con una tasa de mortalidad alta.¹³⁻¹⁷

El objetivo de este estudio fue describir las características histológicas e inmunofenotípicas de un grupo de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama ≤ 45 años diagnosticados y tratadas en la clínica Oncosalud - Auna.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes tratadas por cáncer de mama en Oncosalud en el periodo 2010 a 2013. Los criterios de inclusión incluyeron, pacientes ≤ 45 años con cáncer de mama unilateral y bilateral y con inmunofenotipo conocido.

Variables evaluadas

Las variables evaluadas fueron edad, estado de menopausia, tipo y grado histológico, estado ganglionar, metástasis, receptores hormonales, Ki67 y HER2.

La clasificación por subtipos se hizo de acuerdo al consenso internacional de expertos de St. Gallen del 2011, considerando, Luminal A (ER+ y/o PgR+, HER2, Ki67 $\leq 14\%$), Luminal B (ER+ y/o PgR+, HER2-, Ki67 $>14\%$) o (ER+ y/o PgR+, HER2+, Ki67 $>14\%$), Triple Negativo (ER-, PgR-, HER2-) y HER2+ (ER-, PgR-, HER2+). El grado histológico fue evaluado de acuerdo a la modificación de Elston-Ellis del sistema de graduación de Bloom-Richardson.^{18,19} El estadiaje clínico fue determinado de acuerdo a *The American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 7th Edición 2010*.²⁰

Análisis estadístico

Se describieron las principales variables clinicopatológicas, y su asociación con el subtipo de cáncer de mama fue evaluada mediante la prueba estadística del Chi-cuadrado.

Aspectos éticos

Estudio realizado con la aprobación del comité de ética de Oncosalud. Debido a que es un estudio retrospectivo, no se requirió del uso de consentimiento informado.

RESULTADOS

Características clinicopatológicas

Durante el periodo de estudio, se seleccionaron 137 pacientes mujeres menores de 45 años con cáncer de mama, siendo premenopáusicas en el 99%. La edad media fue 41 años (rango: 22-45), 45,3% de los casos fueron ≤ 40 años y 55,7% fueron mayores de 40 años.

Respecto a la localización de la lesión, fue predominante en la mama derecha (52,6% de los casos) y sólo el 0,7% presentó cáncer de mama bilateral.

Tabla 1. Características clínicas patológicas en mujeres de 45 años o menos con cáncer de mama.

Características	N	Porcentajes (%)
Edad (años)		
Mediana (rango)	41 (22- 45)	
≤ 40	62	45,3
> 40	75	54,7
Lateralidad		
Mama derecha (MD)	72	52,6
Mama izquierda (MI)	64	46,7
Ambas mamas	1	0,7
Tamaño tumoral (cm)		
Mediana (rango)	2,0 (0,1—12,0)	
T Patológico		
T1-T2	124	90,5
T3-T4	13	9,5
N patológico		
Negativo	75	54,7
Positivo	62	45,3
Estadio patológico		
I-II	106	77,4
II-IV	31	22,6
Tipo histológico		
Ductal	133	97,1
Lobulillar	4	2,9
Grado histológico		
I-II	51	37,8
III	84	62,2
Desconocido	2	-
Subtipo molecular		
Luminal A	16	16,2
Luminal B	39	39,4
HER2	15	15,2
Triple negativo	29	29,3
Desconocido	38	-

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal (97,1% de los casos). El 62,2% de los tumores tuvo grado histológico alto. La mediana del tamaño tumoral fue 2cm. El 90,5% de las lesiones fueron T1 y T2, con presencia de ganglios positivos en el 45,3% de los casos. El 77,4% de los casos fueron estadios clínicos I y II.

Respecto a la distribución por subtipos; 16 casos (11,7%) fueron Luminal A, 39 casos (28,5%) Luminal B, 29 casos (21,2%) Triple Negativo, 15 casos (10,9%) HER2+, y los casos no evaluables, en los que el nivel de Ki67 era desconocido, fueron 38 (27,7%) (Tabla 1).

Características clinicopatológicas por subtipos

La edad más joven de presentación en los subtipos Luminal A y Luminal B fue de 26 años, mientras que en los subtipos HER2+ y Triple Negativo fue de 31 años. La edad media del diagnóstico para el subtipo Luminal A fue 43 años (rango:26-45); para el subtipo Luminal B, 41 años (rango: 26-45,); en el subtipo HER2+, 41 años (rango: 31-45) y para el subtipo Triple Negativo, 40 años (rango: 31-45). En el grupo de pacientes ≤ 40 años; 5 casos, fueron Luminal A; 19 casos, Luminal B; 6 casos, HER2+, y 14 casos

triple negativo. En las pacientes mayores de 40 años; 11 casos fueron Luminal A; 20 casos, Luminal B; 9 casos, HER2+ y 14 casos fueron Triple Negativo. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de edad (Tabla 2).

En el subtipo Luminal A, 7 pacientes presentaron ganglios positivos; en el subtipo Luminal B, 15 pacientes; en el subtipo HER2+, 12 pacientes y en el subtipo Triple Negativo, 11 pacientes. Los casos con ganglios negativos en el subtipo Luminal A fueron 9; en el subtipo Luminal B, 24 casos; en el subtipo HER2+, 3; y en el subtipo Triple Negativo, 18 (Figura 1). La positividad en los ganglios fue más frecuente en el subtipo HER2+, seguida por el subtipo Luminal B y luego por Triple Negativo.

Según la clasificación de la *American Joint Committee Cancer* (AJCC), en el subtipo Luminal A hubieron 16 casos T1 y T2; en el subtipo Luminal B, se presentaron 37 casos T1-T2 y 2 casos correspondientes a T3-T4; el subtipo HER2+ presentó 8 casos T1-T2 y 7 casos T3-T4; y el subtipo Triple negativo 26 casos correspondientes a T1-T2 y 3 casos a T3-T4.

Respecto al grado histológico de los tumores,

Tabla 2. Variables clínicas por subtipo

Pacientes (%)	Luminal A 16 (16,2)	Luminal B 39 (39,4)	Her2 15 (15,2)	TN 29 (29,3)	p ---
Edad					---
Mediana (Rango)	43 (26-45)	41 (26-45)	41 (31-45)	40 (31-45)	
Grupos					0,550
≤ 40 a	5	19	6	15	
> 40 a	11	20	9	14	
N patológico (Intervalo)					0,034
Negativo	9	24	3	18	
Positivo	7	15	12	11	
T Patológico					NE
T 1-2	16	37	8	26	
T 3-4	0	2	7	3	
Estadio patológico					0,017
I-II	13	28	7	26	
III-IV	3	11	8	3	
Grado histológico					0,025
I-II	8	15	1	7	
III	7	23	14	22	
Tamaño tumoral (cm)					0,663
Media ± SD	2,1 ± 1,1	2,4 ± 2,0	4,5 ± 3,0	2,5 ± 1,6	
Lateralidad					0,826*
MD	10	19	7	15	
MD/MI	0	0	1	0	
MI	6	20	7	14	
Histología					NE
CDI	15	38	14	29	
CLI	1	1	1	0	

* Sin incluir Ambas mamas.

MD = Mama Derecha MI = Mama Izquierda MD/MI= Ambas mamas.

Grado Histológico I =bajo II = intermedio y III = alto.

NE= No Evaluable

Tabla 3. Clasificación de los subtipos tumorales según uso del Ki67.

	Luminal A	Luminal B	HER+	TN	TOTAL
SIN KI67	69	21	15	29	134
	51,5%	15,7%	11,2%	21,6%	100%
CON KI67	16	39	15	29	99
	16,2%	39,4%	15,2%	29,3%	100%

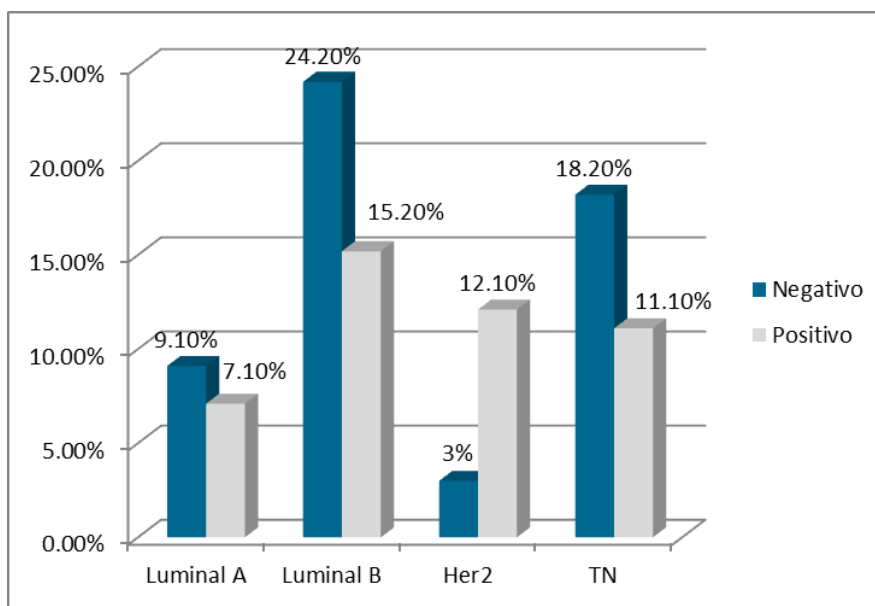


Figura 1. Compromiso de ganglios linfáticos según subtipos.

en el subtipo Luminal A, 8 casos fueron de grado bajo-intermedio (I-II) y 7 fueron de alto grado (III); para el Luminal B, 15 casos fueron grado I-II y 23 fueron de grado III; para HER2+, 1 caso fue grado I-II y 14 fueron de grado III; para los Triple Negativo, 7 casos fueron grado I-II y 22 fueron de III (Figura 2).

En cuanto al estadio clínico, en el subtipo Luminal A se presentaron 13 casos en estadios I-II y 3 casos en estadios III-IV; en el subtipo Luminal B, 28 casos

fueron estadios I-II y 11 casos estadio III-IV; en el subtipo HER2+, 7 casos fueron estadios I-II y 8 fueron III-IV y para el subtipo Triple negativo, 26 casos fueron estadios I-II y 3 fueron III-IV (Figura 3).

La relación entre el subtipo tumoral y el grado histológico, estadio clínico y compromiso ganglionar fue estadísticamente significativo con un $p=0,025$ (Tabla 2).

Los casos sin evaluación del Ki67 corresponden

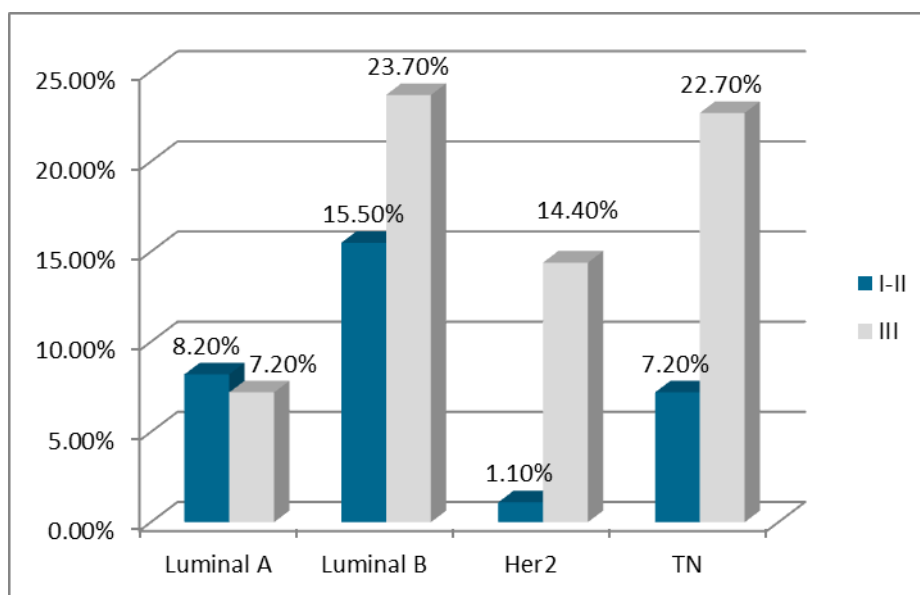


Figura 2. Grado histológico según subtipos.

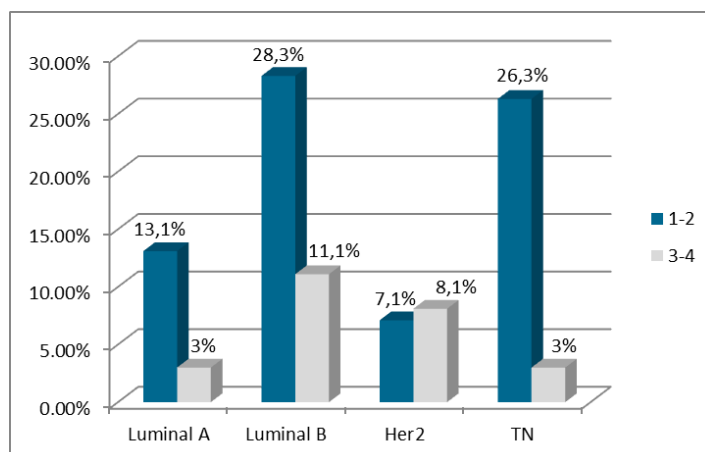


Figura 3. Estadio clínico según subtipos .

a pacientes diagnosticados antes del año 2012, época en la que no se incluía Ki67 en el diagnóstico de cáncer de mama. Se encontró que, 71 casos (51,4%) fueron Luminal A, 22 casos (15,9%) Luminal B, 15 casos (10 %) HER2+ y 29 casos (21%) triple negativo (Tabla 3).

DISCUSIÓN

En un estudio en el que se incluyeron 137 pacientes, el 67,9% correspondió a subtipo Luminal, de los cuales fueron clasificables según la presencia del Ki67 55 (59,1%) casos, siendo el subtipo de mas frecuente el Luminal B, seguido del Triple negativo, Luminal A y HER2+, coincidiendo con estudios en poblaciones de China y del norte de África, en los

que se usaba un índice > 14% de Ki67 como criterio para distinguir el subtipo Luminal B y en los que se logró identificar a este como el más frecuente hasta en 44,61%.²¹⁻²⁵

Estudios realizados en años anteriores, en los que no se incluía a Ki67, como el realizado por Vallejos et al.²⁶ reportan en una población de mujeres con cáncer de mama del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, la presencia predominante del subtipo Luminal A, seguido del subtipo Luminal B, Triple Negativo y finalmente el subtipo HER2+, en forma similar al presente estudio. Debemos tener en cuenta que al evaluar Ki67, el subtipo más frecuente fue el Luminal B, seguido de Triple negativo, Luminal A y HER2+.

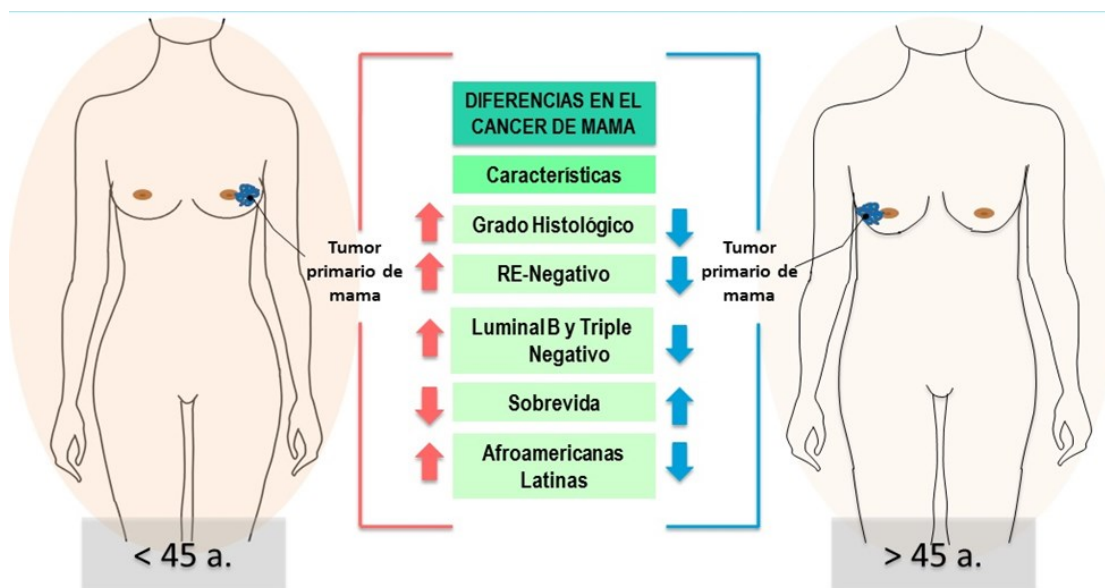


Figura 4. Comparación de las características clinicopatológicas del cáncer de mama según la edad.

La frecuencia del subtipo Triple negativo en la población de Oncosalud en pacientes menores de 45 años fue del 21,6%, presentando similitud con lo descrito por Vallejos y et al., quien evaluó 1524 pacientes peruanas atendidas en el INEN, y observó la preponderancia de tumores Triple negativos en la población peruana a comparación de la caucásica y en la que además describió también factores asociados a la etnia, la edad y medio ambiente (**Figura 4**).²⁶⁻²⁸

El diagnóstico fue mayormente en estadios tempranos (I y II) a diferencia de lo que ocurre en hospitales públicos de nuestro país en los que la mayoría de casos son diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad (III y IV).

El análisis por subtipos, mostró que en los Triple negativo el grado histológico es alto y la presencia de ganglios positivos es mayor en pacientes con subtipos Luminal B y HER2+.

BIBLIOGRAFÍA

- Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000; 403:503-11.
- Hedenfalk I, Duggan D, Chen Y, Radmacher M, Bittner M, Simon R, et al. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *N Engl J Med*. 2001; 344:539-48.
- Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, Huard C, Gaasenbeek M, Mesirov JP, et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science*. 1999; 286:531-7.
- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-52.
- Clarke CA, Keegan TH, Yang J, Press DJ, Kurian AW, Patel AH, et al. Age-specific incidence of breast cancer subtypes: understanding the black-white crossover. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1094-101.
- Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, McGregor FH, et al. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer*. 1980;45:2917-2924.
- Curigliano G, Rigo R, Colleoni M, Braud FD, Nole F, Formica V, et al. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: response according to biologic and endocrine features. *Clin Breast Cancer*. 2004;5:125-130.
- Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Collins J, Thürlimann B, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with o estrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet*. 2000;355:1869-1874.
- Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:736-50.
- McCafferty M, Healy N, Kerin M. Breast cancer subtypes and molecular biomarkers. *Diagnostic Histopathology* 2009; 15:485-9.
- DeSantis C1, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics 2013. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:52-62
- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. *JAMA* 2006;295:2492-2502.
- Ambrosone CB, Young AC, Sucheston LE, Wang D, Yan L, Liu S, et al. Genome-wide methylation patterns provide insight into differences in breast tumor biology between American women of African and European ancestry. *Oncotarget* 2014, 5:237-248.
- Wu Y, Sarkissyan M, Elshimali Y, Vadgama JV. Triple negative breast tumors in African-American and Hispanic/Latina women are high in CD44+, low in CD24+, and have loss of PTEN. *PLoS One* 2013, 8:e78259.
- Chen M, Xu R, Turner JW, Warhol M, August P, Lee P. Race and the molecular origins of breast cancer in Chinese women: breast cancer in Chinese women. *Ann Surg Oncol* 2012, 19:4085-4093.
- Clarke CA, Keegan TH, Yang J, Press DJ, Kurian AW, Patel AH, et al. Age-specific incidence of breast cancer subtypes: understanding the black-white crossover. *JNCI* 2012, 104:1094-1101.
- O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina breast cancer study. *Clin Cancer Res* 2010;24:6100-6110.
- Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer*. 1957; 11:359-77.
- Elston CW. Grading of invasive carcinoma of the breast. In: Page DL, Anderson TJ, eds. *Diagnostic Histopathology of the Breast*. 1st ed. Edinburgh: Churchill Livingstone;1987:300-11.
- Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th Ed. New York: segunda edición; 2009.
- de Macêdo AC, Ferreira CA, Dantas B, Pessoa AW, Sarmiento G, Weller M. Molecular breast cancer subtypes and therapies in a public hospital of Northeastern Brazil. *BMC Womens Health*. 2014;14:110.
- Xue C, Wang X, Peng R, Shi Y, Qin T, Liu D, et al. Distribution, clinicopathologic features and survival of breast cancer subtypes in Southern China. *Cancer Sci* 2012, 103:1679-1687.
- El Fatemi H, Chahbouni S, Jayi S, Moumna K, Melhouf MA, Bannani A, et al. Luminal B tumors are the most frequent molecular subtype in breast cancer of North African women: an immunohistochemical profile study from Morocco. *Diagn Pathol* 2012;7:170.
- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13:4429-34.
- Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Peterse H, Bartelink H, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 2007; 9:R65.
- Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a Peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer*. 2010 Aug 1;10:294-300.
- Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24:2206-23.
- Clark GM, Wenger CR, Beardslee S, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, et al. How to integrate steroid

hormona receptor, flow cytometry, and other prognostic information in regard to primary breast cancer. *Cancer*. 1993;71(6 Suppl):2157-62.

Declaración de conflictos de intereses:

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



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

Relación entre variabilidad del índice de resistencia de arterias uterinas y sobrevida en pacientes de cáncer de cérvix sometidas a braquiterapia de baja tasa de dosis.

Relation between uterine arteries resistance index variability and overall survival in cervical cancer patients submitted to low dose rate brachytherapy.

Juan Pari-Salas¹, Anuska Echegaray-Urrutia¹, Carmen Quispe-Málaga¹, Cristina Santos-Flores¹.

1, Departamento de Oncología y Radioterapia, Hospital III Goyeneche. Arequipa-Perú.

RESUMEN

Introducción: El objetivo de este trabajo fue determinar si el aumento de la variación entre el IR (índice de resistencia) de la arteria uterina pre y post braquiterapia ginecológica LTD (baja tasa de dosis), puede ser indicador de buen pronóstico. **Métodos:** Estudio prospectivo observacional, participaron 23 pacientes que fueron atendidas por el servicio de Radioterapia entre octubre del 2012 y julio del 2013; se les realizó una ecografía Doppler color con el objetivo de medir el IR de ambas arterias uterinas, previo y posterior a la aplicación de braquiterapia LTD. Se determinó la variabilidad del IR de cada arteria uterina y se construyeron curvas de distribución; se identificó un grupo de pacientes cuyos valores eran igual o por encima a dos desviaciones estándar. Se siguió a las pacientes en sus controles programados por un espacio de hasta 24 meses. El punto final fue la sobrevida general. **Resultados:** La sobrevida general (SG) promedio fue 15,69 meses. 5 pacientes (21,74%) presentaron persistencia/progresión. Al final del seguimiento, el porcentaje de SG fue 83% (n=19). En el grupo de pacientes con variabilidad del IR de la arteria uterina igual o mayor a 2DE (n=3), la SG fue del 100%. (p=0,0411 en análisis univariable, p=0,06 en análisis multivariable). **Conclusión:** En el seguimiento a 15,69 meses, el grupo de mayor variabilidad del IR de arterias uterinas tuvo una sobrevida general del 100%, con significancia estadística en el análisis univariable, presentando en el análisis multivariable una tendencia hacia la significación estadística. Es preciso realizar más estudios para identificar mejor esta relación

Palabras clave: Neoplasias del Cuello Uterino, Braquiterapia, Radioterapia, Factor de Pronóstico

ABSTRACT

Background: The aim of this study was to determine if an increased variation between the RI (resistance index) of uterine artery pre and post LDR (low dose rate) gynecologic brachytherapy, could be a good prognosis indicator. **Methods:** Observational prospective study, participants included 23 patients which were treated in the Radiotherapy service, between October 2012 and July 2013; a Doppler Color Ultrasound was made aiming at the measurement of the RI of both uterine arteries, before and after application of LDR brachytherapy. The variability of each uterine artery RI was determined, and normal distribution curves were built; a group of patients which values were major or equal to 2 SD (standard deviations). All patients were followed for a period of time up to 24 months. The endpoint was OS (overall survival). **Results:** Mean OS was 15.69 months. 5 patients (21.74%), presented disease persistence/progression. At the end of the follow up period, OS percentage was 83% (n=19). In the group of patients with variability of RI of the uterine artery equal to or more than 2SD, OS was 100% (p=0,0411 in univariable analysis, p=0,06 in multivariable analysis). **Conclusion:** In the follow up to 15,69 months, the group with greater variability of RI of uterine arteries had an OS of 100%, with statistical significance in univariable analysis, showing a trend towards statistical significance in multivariable analysis. We need to do more studies to better identification of this relation

Keywords: Uterine Cervical Neoplasms, Brachytherapy, Radiotherapy, Prognostic Factor

Autor para correspondencia:

Juan Pari

Departamento de Oncología y Radioterapia, Hospital III Goyeneche. Arequipa-Perú

Av Goyeneche s/n

Arequipa – Perú

Teléfono: ++51 959321622

Email: jcpari@hotmail.com

Recibido el 25 de Febrero de 2016

Aceptado para publicación el 22 de Marzo de 2016

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es el primero en incidencia en las mujeres en nuestro país. La incidencia en promedio en los años 2006-2011 es de 2729 casos al año. A nivel mundial, el cáncer de cérvix permanece como el cáncer ginecológico más común y la tercera patología neoplásica maligna más frecuente en las mujeres, con más de 500 000 mujeres desarrollando este tumor y 233 000 muertes por esta causa al año.^{1,2} Se estima que más del 90% de los cánceres de cérvix uterino están relacionados a la infección con el virus del papiloma humano (VPH) que fue contraído vía relaciones sexuales.^{3,4} Varios subtipos, entre los que se encuentran como los más frecuentes, son los 16 y 18, han sido sindicados como los agentes causales del cáncer de cérvix.

Un gran paso en el manejo del cáncer de cérvix fue el anuncio del NCI del 1999 recomendando la radioterapia con quimioterapia (QT) concurrente basada en cisplatino, la cual ha aumentado efectivamente la sobrevida, con el costo de un aumento en las toxicidades, si bien es cierto tolerable.⁵ Este importante aumento de la sobrevida, aún deja espacio para mejoras; dentro de ello es conveniente contar con factores pronósticos objetivos que permitan identificar grupos de pacientes que van mejor con el tratamiento administrado. Por ese motivo, siguiendo la lógica del conocimiento que tenemos hasta ahora, se justifica el suponer que la variación del índice de resistencia de las arterias uterinas puede constituir un factor pronóstico objetivable, y por ende el estudiarlo, considerando que teóricamente, la mayor variación del índice de resistencia de la arteria uterina indica mayor flujo sanguíneo y por consiguiente mayor oxigenación de los tejidos.

Dado que el oxígeno es transportado por la hemoglobina en el cuerpo, es razonable inferir que los niveles de hemoglobina mayores van a favorecer la respuesta, al aumentar la capacidad de entregar oxígeno en el sitio de irradiación. La literatura recomienda mantener los niveles de hemoglobina encima de 12 a 12,5.⁶ Para este fin se suele indicar transfusión de sangre a los pacientes con anemia; dado el efecto transitorio de esta medida, se suele recomendar que dicha transfusión se haga lo más próxima posible al inicio de la radioterapia. Además, se deben vigilar los niveles de hemoglobina y pueden darse transfusiones durante el tratamiento para mantener los niveles de hemoglobina. Un estudio reveló que en 70 pacientes de estadio IIB a IVA tratados con radioterapia externa y braquiterapia, los que tenían Hb < 11 g/dl tenían una sobrevida a 3 años de 27% comparados con 62% cuando tenían Hb \geq 11 g/dl. En nuestra institución, el nivel de hemoglobina mínimo para poder iniciar el tratamiento es de 10,5 a 11 g/dl.⁷

Las investigaciones al respecto han reportado

peores resultados para pacientes con tumores que tienen una presión parcial media de oxígeno (medida directamente en el tumor) de menos de 10 mm Hg, o un gran porcentaje de medidas de PO₂ menores de 5 mm Hg.^{8,9}

El objetivo de este trabajo fue determinar si el aumento de la variación entre el índice de resistencia (IR) de la arteria uterina pre y post braquiterapia ginecológica de baja tasa de dosis (BTD), puede ser indicador de buen pronóstico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Selección de pacientes

Se seleccionaron las pacientes que fueron atendidas por el servicio de Radioterapia entre octubre del 2012 y julio del 2013, en las cuales se cumplían los criterios de inclusión: diagnosticadas de cáncer de cérvix, aptas para la realización de braquiterapia de baja tasa de dosis, la aceptación de sus datos para fines de estudio conservando la confidencialidad, no historia previa de enfermedades neoplásicas, a excepción de cáncer de piel, estadio clínico IIA a IVA, no haber sido sometida a histerectomía parcial o completa, hemoglobina al comienzo del tratamiento mayor de 10,5, haber culminado el tratamiento con radioterapia externa planificado. Aquellas que no cumplían con estos criterios, o que no dieron su consentimiento para la realización de éste, fueron excluidas.

Tratamiento

Las pacientes fueron programadas para recibir 50,4 Gy en 28 Fx en campos pélvicos clásicos, con una protección central a los 3960 cGy. Adicionalmente, las pacientes recibieron quimioterapia concurrente de forma semanal por seis semanas con cisplatino 40 mg/m². En una de las pacientes, debido a toxicidad gastrointestinal, se suspendió la QT después del quinto ciclo.

Medición de los índices de resistencia de la arteria uterina

Las pacientes que completaron la radioterapia externa en el contexto del tratamiento de cáncer de cérvix uterino, fueron evaluadas para la realización de braquiterapia intracavitaria (BIC) de baja tasa de dosis, para lo cual fueron hospitalizadas. Un día antes del procedimiento, se les realizó un estudio *Doppler* color en donde se identificaron ambas arterias uterinas, con un ángulo menor a 30°, procediéndose a registrar el IR de cada una; una vez realizado el procedimiento, en un plazo de 24 horas luego del retiro de los aplicadores, se realizó un nuevo estudio con un nuevo registro de los IR. Ambos estudios se efectuaron con un ecógrafo Toshiba SSH-140^a, usando un transductor endovaginal.

Braquiterapia

Las pacientes fueron sometidas después del término del tratamiento concurrente con radioterapia externa y quimioterapia, a braquiterapia de baja tasa de dosis. Se hizo el cálculo correspondiente por física médica, en cuanto a la cantidad de horas necesaria para entregar la dosis prescrita al punto A, o en su defecto, la mayor dosis al punto A posible, esto considerando además la dosis que recibían los órganos de riesgo.

Seguimiento

Luego de ello, se citó a la paciente a los controles programados, según el esquema institucional, en los cuales se evaluaban el estado de la enfermedad y las toxicidades que pudiese presentar, según la escala del CTCAE versión 4.

Análisis Estadístico

Todos los datos antes descritos, fueron recolectados revisando la historia clínica de las pacientes y trasladados a un formato digital en el programa EPIINFO, para crear una base de datos la cual fue luego analizada con las herramientas del mismo programa.

Con los datos obtenidos en cuanto a la variación del IR, se crearon curvas de normalidad y se identificó a las pacientes con mayor variación del IR de la arteria uterina, para comparar su sobrevida con respecto al grupo con una variación del IR normal (por debajo de 2 desviaciones estándar)

RESULTADOS

Pacientes

Se obtuvieron un total de 23 pacientes, cuyas características se encuentran resumidas en la **Tabla 1**.

Las pacientes fueron seguidas por un promedio de 15,69 meses, con un tiempo mínimo de 3 meses (2 pacientes), y un máximo de 24 meses. Para el final del seguimiento, la enfermedad se mantenía controlada en 18 pacientes (78,26%) y había presentado persistencia/progresión en 5 pacientes (21,74%). El tiempo de sobrevida libre de enfermedad en el grupo de pacientes en promedio fue de 14,9 meses

Índice de resistencia de las arterias uterinas

Se realizó la medición del índice de resistencia de las arterias uterinas, cuyos resultados están promediados en la **Tabla 2**. El promedio de la variación del índice de resistencia de la arteria uterina derecha fue de 0,1657; el de la arteria uterina izquierda fue de 0,1939. El promedio de variación la resistencia de ambas arterias uterinas fue 0,1798, con una desviación estándar de 0,0880. Con ello se construyeron curvas normales de distribución para cada caso (**Figuras 1, 2 y 3**) y se procedió a colocar los valores dentro de la distribución normal; para cada caso se procedió a utilizar el valor que haya tenido más alto, sea de la arteria uterina derecha o la izquierda, en la curva de distribución normal de la variabilidad del IR de

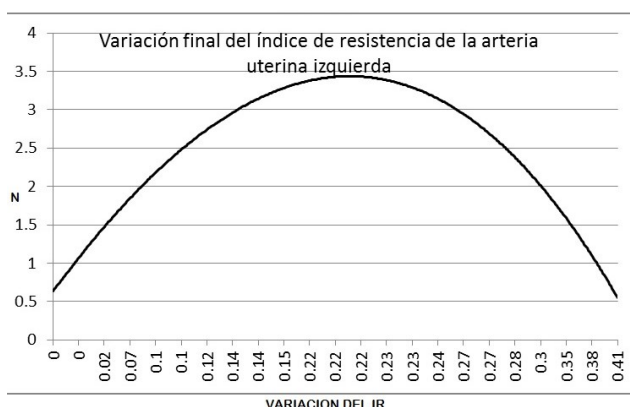


Figura 1. Variación final del índice de resistencia de la arteria uterina izquierda.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes evaluados

Características	Porcentaje (n)
Edad	
Menor a 45 años	17,39% (n=4)
Igual o mayor a 45 años	82,61%(n=19)
Promedio	55,78 años
Estadio clínico	
IIB	39,13%(n=9)
IIIB	60,87%(n=14)
Porcentaje de respuesta	
50%	13,04%(n=3)
60%	13,04%(n=3)
70%	30,43%(n=7)
80%	39,13%(n=9)
90%	4,35%(n=1)
Necesidad de transfusión al inicio	
Sí	17,39%(n=4)
No	82,61%(n=19)
Necesidad de transfusión durante el tratamiento	
Sí	8,7%(2)
No	91,3%(21)
Duración total del tratamiento	
< 8 semanas	8,7%(n=2)
>8 semanas	91,3%(n=21)
Promedio	80,9
Tiempo de seguimiento	
Promedio	15,69 meses
Tipo histológico	
Epidermoide	91,3%(n=21)
Adenoescamoso	4,35% (n=1)
Basaloide	4,35%(n=1)
Dosis punto A	
Promedio	8868 cGy
Dosis recto	
Promedio	6906 cGy
Dosis vejiga	
Promedio	6792 cGy
Tiempo de sobrevida libre de enfermedad	
Promedio	14,9 meses

Tabla 2. Resultados de la evaluación de las arterias urinarias.

Característica	Promedio
IR inicial de arteria uterina derecha	0,8865
IR inicial de arteria uterina izquierda	0,8757
IR final de arteria uterina derecha	0,7291
IR final de arteria uterina izquierda	0,6870
Variación final arteria uterina derecha	0,1657
Variación final arteria uterina izquierda	0,1939
Variación final de ambas arterias uterinas	0,1798

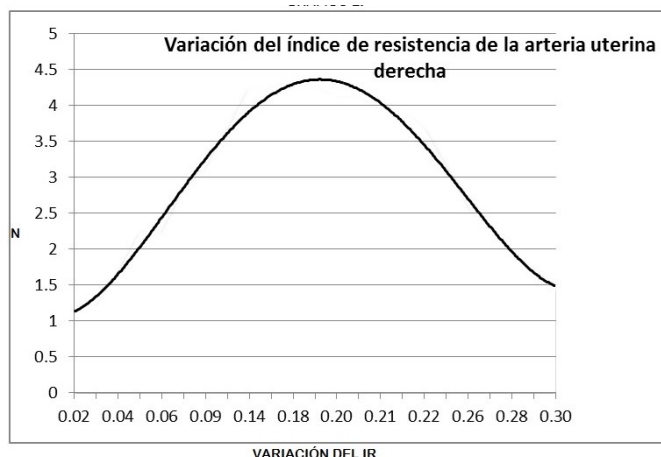


Figura 2. Variación final del índice de resistencia de la arteria uterina derecha.

ambas arterias uterinas (**Figura 3**). Con ellos se identificó un grupo de pacientes con un valor de IR de la arteria uterina mayor que el 95% de la distribución normal (n=3), un grupo que quedó entre el 5% y el 95% (n=20). No hubo pacientes con un valor menor del 5% de la distribución normal.

Sobrevida

La supervivencia de los pacientes al final del seguimiento fue de 83% (n=19). Cuando la supervivencia se estratifica por el valor de la variación de la resistencia de la arteria uterina, el grupo que tuvo un valor mayor que el 95% de la distribución normal tuvo una supervivencia del 100%

(n=3), en el grupo que tuvo un valor menor que el 95% la supervivencia fue de 80% (n=16).

El tiempo de sobrevida en general fue de 15,69 meses. Se realizó el análisis de regresión lineal univariable con cada una de las siguientes variables: días de tratamiento, dosis al punto A, edad, estadio clínico, hemoglobina de inicio, necesidad de transfusión al inicio, necesidad de transfusión durante el tratamiento, horas de braquiterapia, porcentaje de respuesta, variación final de las mediciones del índice de resistencia de las arterias uterinas izquierda y derecha, cada una por separado y ambas combinadas. Todas presentan una correlación positiva débil, teniendo

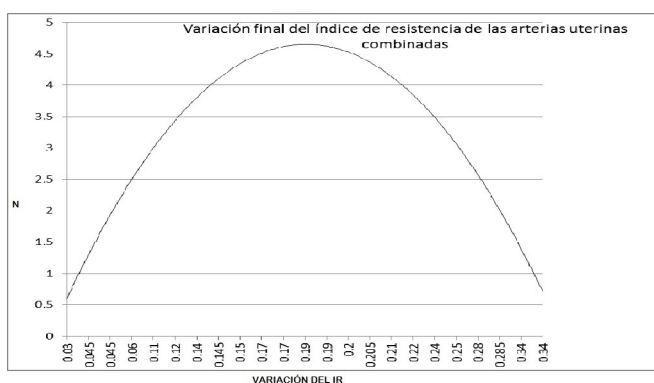


Figura 3. Variación final del índice de resistencia de las arterias uterinas combinadas.

significancia estadística la correlación con el porcentaje de respuesta ($r^2=0,43$; coeficiente de correlación de Pearson 0,65; $p=0,0007$), variación final del índice de la arteria uterina izquierda respuesta ($r^2=0,26$; coeficiente de correlación de Pearson 0,51; $p=0,0133$), y variación final combinada del índice de resistencia de ambas arterias uterinas respuesta ($r^2=0,18$; coeficiente de correlación de Pearson 0,42; $p=0,0411$).

En el análisis multivariable, se incluyeron las siguientes variables: necesidad de transfusión al inicio, hemoglobina de inicio, estadio clínico, edad, días de tratamiento e índice de variación final combinada de las arterias uterinas. Se dejó fuera del análisis el porcentaje de respuesta, las horas de braquiterapia, y el índice de variación de la arteria uterina izquierda, puesto que teóricamente presentan relaciones de interdependencia con otras variables que están incluidas en el estudio, principalmente con el índice de variación combinada de las arterias uterinas, que nos interesa estudiar. En el análisis multivariable, la variación final combinada de las arterias uterinas muestra un coeficiente de correlación de 0,40 con un $p=0,06$, mostrando una tendencia hacia la significancia estadística.

Toxicidades

En cuanto a las toxicidades, 16 pacientes (69,6%) presentaron dolor pélvico, 3 pacientes (13%) presentaron estreñimiento, 2 pacientes (8,7%) presentaron cistitis, 1 paciente (4,3%) presentó hematuria y 3 pacientes (13%) presentaron rectorragia. Todos los eventos fueron grado 1 ó 2 del CTCAE versión 4.0, sin presentar ningún efecto adverso de grado 3 o superior.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se observaron resultados interesantes. Las características del grupo estudiado son similares a aquellos descritos previamente en la literatura, en cuanto a promedios de edad, tipos histológicos y estadios clínicos.^{1,18}

El tiempo de tratamiento en todos los casos es mayor a lo que se recomienda en la literatura (menos de 8 semanas);^{11,12} esto se explica por las características del servicio, que solo tenía fuentes para realizar un tratamiento por vez, por lo cual a la semana se hacían dos tratamientos de braquiterapia de baja tasa de dosis. En un hospital en el cual la mayor carga de pacientes son los que adolecen de cáncer de cérvix, esto condiciona la creación de una línea de espera que hace que el tratamiento completo demore más de lo previsto. Actualmente el hospital cuenta con un servicio de braquiterapia de alta tasa de dosis, lo cual permite realizar el tratamiento en el tiempo recomendado.

A 16 meses de seguimiento, la sobrevida y la sobrevida libre de enfermedad son bastante buenas, tomando en cuenta que es en el primer año donde acontecen la mayor parte de las fallas de tratamiento; al respecto, hay que considerar que muchos autores refieren que debido a las características de la braquiterapia de baja tasa de dosis, ella reviste de ventajas radiobiológicas deseables. Sin embargo, el concepto general es que ambas son equivalentes.¹³⁻¹⁶

La variación del índice de resistencia de la arteria uterina es mayor en la arteria uterina izquierda en prácticamente la totalidad de los casos estudiados. La única información previa al respecto procede de un estudio descriptivo en la misma cohorte; para el estudio actual se agregó una paciente, que durante los controles, aceptó que sus datos se incluyan en el estudio.¹⁷ El valor de la variación es adecuado, con un promedio de 0,1798 tomando en cuenta ambas mediciones, arterias uterina derecha e izquierda. Se ha preferido estudiar el índice de resistencia a la velocidad o el índice de pulsatilidad; esto es debido a que técnicamente el índice de resistencia es más fácil de conseguir y más reproducible. La curva de distribución normal de la variación nos permite también identificar un grupo de pacientes ($n=3$), con una variabilidad del índice de resistencia de la arteria uterina mayor de dos desviaciones estándar. Este grupo presenta una sobrevida del 100% y una sobrevida libre de enfermedad del 100% al tiempo de la evaluación, lo cual a la luz del conocimiento actual tendría lógica puesto que mientras más variabilidad del índice de resistencia, más cantidad de sangre llega al tejido y por ende existe mejor oxigenación, lo cual potencia el efecto de la radioterapia.

De este grupo con variación del IR mayor de dos desviaciones estándar ($n=3$), el 67% ($n=2$) presenta un estadio clínico IIIB y el 33% ($n=1$) estadio clínico IIB, lo cual está acorde con el grupo en totalidad, y con la literatura disponible.^{17,18} Cabe notar que en nuestro país, a pesar de tener implementada una técnica de tamizaje, la mayoría de pacientes acude en casos avanzados, por lo que es totalmente normal encontrar la distribución por estadios clínicos que se nos presenta.

Realizando el análisis univariable, tomando como variable dependiente la sobrevida, la variación del índice de resistencia de la arteria uterina presenta una índice de correlación estadísticamente significativo, tanto como variación combinada, como el índice solo de la arteria uterina izquierda; también presenta correlación el porcentaje de respuesta al tratamiento con radioterapia externa, esto es conocido y aparece mencionado varias veces en los diferentes libros de texto de la especialidad. Además de ser un factor de pronóstico independiente, mayor probabilidad de tener un

volumen tumoral que pueda ser cubierto adecuadamente por la curva de dosis formada.

En el análisis multivariable, que incluyó solo aquellas características que no tuviesen interdependencia entre sí, la correlación persiste pero con un valor rayando la significancia estadística ($P=0,06$). Hay que recordar que existen multitud de factores que afectan a la sobrevida del paciente y que además se está trabajando con una muestra pequeña. Sin embargo los resultados que se tienen, y la tendencia a la significación estadística observada en el análisis multivariable, inducen a expresar la necesidad de continuar desarrollando trabajos de investigación al respecto.

En el análisis de toxicidades y efectos adversos, se dio más peso a los efectos causados por la aplicación de la braquiterapia, por lo que no se incluyó la presencia de náuseas y vómitos, ni enteritis. Una paciente fue incluso hospitalizada por deshidratación III grado por la enteritis durante el tratamiento, que cedió al tratamiento médico, sin precisar de interrumpir el tratamiento; ella presentó efectos crónicos (rectorragia, estreñimiento) algo más intensos. Cabe resaltar que, debido a la forma de tratamiento, los pacientes llegaban a la aplicación de la braquiterapia sin efectos agudos apreciables. Además hay que recordar que la adición de la quimioterapia de forma concurrente al tratamiento, produce un aumento de las toxicidades grado 3 y 4, si bien los beneficios de ésta hacen que este aumento de toxicidad sea aceptable y por ello está recomendada con un buen nivel de evidencia.¹⁹⁻²¹

El dolor pélvico estuvo presente en 69% de los pacientes, generalmente evaluado como grado 1 y en pocos casos 2, y que no interrumpe con las tareas habituales de la paciente. Otros efectos fueron descritos en proporciones bastante menores y de acuerdo a la literatura disponible. Ningún efecto paso del grado 2 de acuerdo a su clasificación en el CTCAE v 4.00. Otra vez, tomando en cuenta la radiobiología, el tiempo que transcurre entre la culminación del tratamiento QT-RT y el inicio de la braquiterapia, y la naturaleza de la misma (BTD) pueden contribuir a menores efectos adversos, tanto agudos como crónicos.

Existe una relación entre mayor variación del índice de resistencia de la arteria uterina y la sobrevida en el análisis univariable, que persiste como una tendencia hacia la significancia en el análisis multivariables. El conocimiento que tenemos actualmente orienta a considerar estos resultados como válidos y, en vista de los pocos pacientes de esta muestra, es preciso desarrollar y ejecutar estudios al respecto utilizando para ello muestras más amplias.

Se recomienda por lo tanto, planificar los tratamientos y la recolección de datos de forma que sean útiles para la investigación. Un estudio solo no es evidencia suficiente inferir un hecho, por lo que otra vez, es altamente recomendable el continuar haciendo estudios tendiendo a aportar más evidencia al respecto de la relación entre la variabilidad del IR de la arteria uterina, y la sobrevida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud. Dirección General de Epidemiología. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú 2013. Primera Edición. Pág 40
2. Barakat R, Berchuck A, Markman M, Randall M. Principles and practice of gynecologic oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
3. World Health Organization. HP V and Cervical Cancer. Disponible en : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>
4. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002; 55:244-265.
5. National Cancer Institute: NCI Clinical Announcement. Bethesda, MD, United States Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, February 1999
6. Halperin E, Brady L, Perez C, Wazer D. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 6th edición. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
7. Haensgen G, Krause U, Becker A, Stadler P, Lautenschlaeger C, Wohrab W, et al. Tumor hypoxia, p53, and prognosis in cervical cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;50:865-872
8. Höckel M, Schlenger K, Mitze M, Schäffer U, Vaupel P. Hypoxia and radiation response in human tumors. Semin Radiat Oncol. 1996; 6:3-9.
9. Knocke TH, Weitmann HD, Feldmann HJ, Selzer E, Pötter R. Intratumoral pO2 measurements as predictive assay in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. Radiother Oncol. 1999; 53:99-104.
10. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasión from host-cell control in early events in carcinogenesis. J Natl Cancer Inst 2000; 92:690-698
11. Peterit DG, Sarkaria JN, Chappell R, Fowler JF, Hartmann TJ, Kinsella TJ, et al. The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:1301-1307.
12. Girinsky T, Rey A, Roche B, Haie C, Gerbaulet A, Randrianarivello H, et al. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;27:1051-1056.
13. Patel FD, Sharma SC, Negi PS, Ghoshal S, Gupta BD. Low dose rate versus high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. A clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994; 28:335-341.
14. Teshima T, Inoue T, Ikeda H, Miyata Y, Nishiyama K, Inoue T, et al: High-dose rate and low-dose rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix. Cancer. 1993;72:2409-14.
15. Hareyama M, Sakata K, Oouchi A, Nagakura H, Shido M, Someya M, et al. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix. A randomized trial. Cancer. 2002; 94:117-124.
16. Lertsanguansinchai P, Lertbutsayanukul C, Shotelersuk

- K, Khorprasert C, Rojpornpradit P, Chottetanaprasith T, et al: Phase III randomized trial comparing LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59:1424-1431.
17. Pari Salas JC. Evaluación del índice de resistencia de las arterias uterinas en pacientes sometidas a braquiterapia de baja tasa de dosis, antes y después del procedimiento. *EuroEco.* 2014;5:139-141.
18. American Joint Committee on Cancer. Cervix uteri. In: *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York: Springer; 2010:259-65.
19. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD008285.
20. Gunderson L, Tepper J. *Clinical Radiation Oncology.* 4th ed. Elsevier Health Sciences; 2011.
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer Version 1.2016.* Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.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/>

Cáncer mucoepidermoide de parótida con compromiso cutáneo

Mucoepidermoid parotid cancer with Cutaneous Commitment

Ronald Ventosilla¹, Denisse Castro¹, Rosa Quevedo², Alejandro Figueroa¹

1, Servicio de Oncología Médica, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD. Lima-Perú.

2, Servicio de Maxilo Facial, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins –ESSALUD. Lima-Perú.

RESUMEN

El carcinoma mucoepidermoide de parótida es una neoplasia poco frecuente dentro de las neoplasias de cabeza y cuello y está conformado por una proporción variable de células mucosas y epidermoides con un componente quístico. La menor proporción de este componente, el grado de diferenciación, la presencia de invasión linfovascular, el número de mitosis, entre otras características patológicas definen su pronóstico, existiendo una estrecha correlación entre estas características y la recurrencia, la sobrevida libre de progresión y sobrevida global. Dos proteínas mutadas MECT1 y MAML2 así como la sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR) han sido estudiados como vías moleculares en su desarrollo. El diagnóstico toma en consideración la evaluación clínica de las glándulas salivales, resonancia magnética que permite diferenciarla de tumoraciones benignas. El tratamiento es multidisciplinario siendo la cirugía el primer paso y la radioterapia y quimioterapia en caso de enfermedad localmente avanzada, recurrencia o enfermedad metastásica. Se describe el caso de un paciente con carcinoma mucoepidermoide con recurrencia a nivel cutáneo diseminado sin compromiso visceral y con más de 5 años de sobrevida, discutiéndose el rol de la vía del EGFR, y el compromiso cutáneo como una presentación inusual de la enfermedad.

Palabras clave: Carcinoma mucoepidermoide de parótida, metástasis cutánea, quimioterapia, pronóstico, gradación histopatológica.

ABSTRACT

Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland is a rare head and neck malignancy and compromises a variable proportion of mucous and squamous cells with a cystic component. The lower proportion of this component, the degree of differentiation, the presence of lymphovascular invasion, the number of mitosis, among other pathological characteristics define prognosis, there is a close correlation between these characteristics and recurrence, progression-free survival and overall survival. Two mutated proteins MECT1 and MAML2 and overexpression of human epidermal growth factor (EGFR) have been studied as molecular pathways in their development. The diagnosis takes into account the clinical evaluation of salivary glands, MRI allows differentiate it from benign tumors. Multidisciplinary treatment is still surgery the first step and radiotherapy and chemotherapy for locally advanced disease, recurrent or metastatic disease. Describe the case of a patient with mucoepidermoid carcinoma parotid gland and recurrence at skin without visceral involvement and survival over 5 years, discussing the role of the EGFR pathway, and skin involvement as an unusual presentation of the disease.

Keywords: Mucoepidermoid carcinoma parotid gland, cutaneous metastasis, chemotherapy, prognosis, histopathologic grading.

Autor para correspondencia:

Ronald Ventosilla

Servicio de Oncología Médica, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD. Lima-Perú.

Av Rebagliati 490 Jesús María

Lima 11 – Perú

Teléfono: ++51 2654901 Anexos: 3053, 3394

Email: ronaldventosilla@yahoo.com

Recibido el 4 de Marzo de 2016

Aceptado para publicación el 2 de Mayo de 2016

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias de las glándulas salivales representan aproximadamente el 5% de las neoplasias de cabeza y cuello, y representan a menos 1% de neoplasias de todos los cánceres. A pesar de su rareza, éste tipo de carcinoma representa una alta diversidad de subtipo histológicos.¹

El Carcinoma Mucoepidermoide (CME) es el más común, representando el 30 a 40% de todas las neoplasias de las glándulas salivales y mayor del

50% de las neoplasias de Parótida. El CME, se cree que se origina de la reserva de células pluripotenciales de los ductos excretorios, que son capaces de diferenciarse en células escamosas, columnares y mucosas.^{2,3}

En 1945, Stewart y colaboradores, introdujeron el término mucoepidermoide, que define a un tumor de glándula salival distintiva, caracterizada por un patrón mixto. El CME comprende 3 diferentes tipos celulares: células mucosas, células pequeñas no diferenciadas (células intermedias) y células epidermoides (escamosas).

Los tumores de bajo grado, típicamente son quísticas y tienen mayor componente mucoso, mientras lesiones de alto grado tienden a ser sólidas y tienen mayor componente epidermoide.^{2,3} El comportamiento clínico-patológico de CME es altamente variable, desde un crecimiento lento de tumores indolentes hasta otros localmente agresivos y altamente metastásicos.²

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente varón de 65 años sin antecedentes de importancia, con tiempo de enfermedad de 1 año caracterizada por tumoración parotídea izquierda desde mayo 2010, se realiza punción aspiración en Enero 2011, siendo ésta compatible con neoplasia maligna. Es sometido a parotidectomía superficial izquierda en setiembre del 2011, siendo compatible con carcinoma mucoepidermoide G3, con infiltración a cápsula, infiltración perineural y extensión a partes blandas. Luego de 4 meses es sometido a Resección Radical de tumoración más colgajo por recurrencia local, encontrándose en la patología compromiso de bordes quirúrgicos.

Recibe tratamiento Adyuvante con Radioterapia asociada a Cisplatino 54 mg IV semanal por seis cursos de Mayo a Setiembre del 2012 (Dosis RT 3D: 60 Gy/30 fx). Tomografía de Macizo facial, Tórax y abdomen son negativas para extensión de enfermedad al inicio y al final del tratamiento, pero cursa al examen clínico con lesiones dérmicas en cuello tórax y hombro izquierdo (**Figura 1**). Además cursa con Parálisis facial requiriendo rehabilitación post-cirugía. Seis meses después aumentan las lesiones de piel, siendo biopsiada una de ellas, resultando compatible a Carcinoma mucoepidermoide. Se agrega compromiso

ganglionar cervical izquierdo, iniciando quimioterapia de primera línea con cisplatino-5 fluorouracilo (CDDP :179 mg -Día 1 y 5-FU : 1790 mg- Día 1 al 5 ; por 5 cursos) , cursando con mayor progresión a nivel dérmico al término de dicho tratamiento recibiendo segunda línea con paclitaxel semanal (143 mg c/sem por 4 cursos) de abril a agosto del 2013. Permanece con enfermedad estable hasta en marzo del 2014, cuando aumentan lesiones en rostro recibiendo tercera línea con docetaxel 134 mg cada 21 días por 4 cursos, pero persistencia de lesiones dérmicas , se le programa cuarta línea con cisplatino/ gemcitabina (CDDP: 179 mg y GMZ: 1790 mg , por 4 cursos) hasta febrero del 2015. Por progresión a nivel dérmico, agregándose lesión bipalpebral que no había sido registrado anteriormente, recibe como quinta línea navelbine semanal 30 mg, por 5 cursos hasta agosto del 2015. Actualmente paciente se encuentra en controles con ECOG 1, presentando el compromiso cutáneo extenso ya descrito (**Figura 2**) y alcanzando una sobrevida mayor a 5 años de un carcinoma mucoepidermoide de parótida con progresión dérmica y resistente a la multiqumioterapia.

DISCUSIÓN

Las neoplasias de glándulas salivales no son muy frecuentes, alcanzando 5% de todos los cánceres de cabeza y cuello. La mayoría se desarrollan en la parótida y de estos 80% son benignas y sólo 20% son tumoraciones malignas. Las características clínicas como dolor, adenopatías, fijación a piel o tejidos profundos, compromiso de nervio facial y crecimiento rápido tienen una buena sensibilidad y especificidad para detectar tumores malignos de parótida (92% y 100% respectivamente).³



Figura 1. Compromiso cutáneo inicial.



Figura 2. Compromiso facial actual

El carcinoma mucoepidermoide es el tipo histológico más frecuente de las lesiones malignas en parótida, alcanzando en frecuencia del 30%, tiene un comportamiento clínico variable dependiendo de las características histológicas su curso pronóstico.³ El Instituto de Patología de la Fuerza Armada de Estados Unidos (AFIP por sus siglas en Inglés), desde 1998, ha clasificado a este tipo histológico en bajo, intermedio y alto grado según las características patológicas como el componente quístico, invasión perineural, el número de mitosis, el grado de anaplasia y la presencia de necrosis.⁴

Bradwein en el 2001 agrega invasión linfovascular y patrón agresivo de invasión y confirma que esta clasificación en grados es pronóstica, asociándose a sobrevida libre de progresión y sobrevida global.⁴

En los últimos años se han venido estudiando marcadores inmunológicos y vías moleculares involucradas en su pronóstico o con valor predictivo. Entre ellas se ha encontrado que la translocación t(11;19) presente en un 40% de los carcinomas mucoepidermoides genera dos proteínas mutadas MECT1 y MAML2 las cuales se han encontrado en subtipos de bajo grado, así como la sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR) en subtipos de alto grado.⁵ Entre los mecanismos moleculares que subyacen se han planteado la acción de la proteína vacuolar VPS4B, la cual forma parte de la acción de los autofagosomas. La proteína VPS4B forma parte del complejo ESCRT la cual participa en la endocitosis de los receptores de EGFR, uno de los mecanismos que regula la actividad de este receptor.⁶

Durante la endocitosis, VPS4, con una actividad ATPasa está involucrada en el desmontaje del Complejo ESCRT que es necesario para endocitar a las proteínas de membrana de los mamíferos, de

tal forma que la actividad de VPS4B permitiría una acción más prolongada del receptor del EGFR.⁶

Entre los exámenes auxiliares en el diagnóstico, la aspiración por aguja fina tiene una sensibilidad de 79% y especificidad de 96% para detectar neoplasias malignas.⁷ La resonancia magnética también permite discriminar una lesión maligna de otra benigna a nivel parotídeo cuando se encuentra una señal de hipointensidad en T2 con una sensibilidad de 70% y especificidad de 73%.⁸

Nuestro caso tenía los hallazgos patológicos de invasión perineural y linfática clasificándose de alto riesgo según Baldwin (06 puntos del score), hallazgos que claramente están asociados a menor tiempo de recurrencia (de 30 a 50 meses) en comparación con los de bajo grado (> 5 años), así como menor sobrevida global.⁹ Esta clasificación que considera una serie de factores histopatológicos es confirmada por otros reportes recientes que muestran que tanto el compromiso extracapsular como el compromiso de los márgenes son también factores pronósticos de recurrencia.¹⁰

Nuestro caso resalta por el desarrollo de metástasis únicamente a nivel dérmico, siendo que los carcinomas mucoepidermoides de alto grado recurren fundamentalmente de manera locoregional o ganglionar y a distancia diseminan a pulmones.⁵ La metástasis dérmica es inusual, y ha sido reportado previamente, atribuyéndose al compromiso de los bordes quirúrgicos previo como una condición para dicha diseminación, sin embargo, los mecanismos específicos aún se desconocen.¹² Otra hipótesis que explicaría dicha diseminación se encuentra en la presencia de una fistula cutánea como también ha sido reportado, aunque en caso de carcinoma escamoso de glándula submaxilar, la cual se puede evidenciar al examen clínico y con imágenes, sin embargo, en

nuestro paciente no se encontró ninguna lesión que sugiera una fistula parótida-cutánea.¹³ Por último, también podría plantearse la posibilidad de una segunda neoplasia mucoepidermoide primaria de la piel, aunque su ocurrencia es extremadamente rara, marcadores como el CK7, CK20 y p63 en inmunohistoquímica permiten diferenciar su origen primario dérmico.¹⁴

En cuanto a la evolución y al tratamiento recibido nuestro paciente recibió varias líneas de quimioterapia descritas en la literatura para este tipo de malignidad.⁷ El comportamiento clínico con recidivas constantes y quimio-resistencia está conforme su alto riesgo histológico asociado a un comportamiento más agresivo mencionado previamente. La presencia de EGFR y sobre-expresión de HER2 juegan un rol importante en el desarrollo de carcinoma mucoepidermoide de alto riesgo y en la progresión de MAML2 fusión positiva, presente en los de bajo grado, hacia alto grado.¹⁵ La expresión de EGFR puede llegar al 70% mucho más que en el tejido glandular normal y por ello se han estudiado agentes anti EGFR como Cetuximab o Tirocin Kinasa para el tratamiento de esta enfermedad.¹⁶ Existen reportes que alcanzan hasta 25 meses de respuesta completa en un paciente con recaída local en el paladar con Cetuximab asociado a radioterapia. Otros reportes incluyen estudios fase II en enfermedad irreseccable o metastásica de varios tipos de carcinomas glandulares en los se alcanza enfermedad estable con Cetuximab en 7 de 11 pacientes por 6 meses entre los que no se midió sobreexpresión de EGFR. Otro estudio fase II con Lapatinib reportó un 24% de enfermedad estable por más de 6 meses en carcinomas mucoepidermoides.

Creemos que el presente caso permite poner atención a la evolución, factores pronósticos y posibles tratamientos del carcinoma mucoepidermoide de parótida.

CONCLUSIONES

Es importante evaluar el aparato vascular y monitorizarlo en los pacientes que han recibido tratamiento con radioterapia para descartar la aparición de lesiones no deseadas, con el fin de darles un tratamiento temprano y evitar complicaciones mayores. Es imperativo pensar en patología vascular al observar heridas que no cicatricen adecuadamente o en dolores de miembros inferiores, descartándola antes de catalogar un dolor como neuropático. En este caso la revascularización quirúrgica fue necesaria y para evitar la zona de radiación se utilizó un *bypass* extra anatómico que tuvo un resultado exitoso. Lo más importante es sospechar en la entidad de daño vascular por radiación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Howe VS, Wai Chan JY, Tsang R, Wei W. Review of Salivary Gland Neoplasms. *Otolaryngology*. 2012;1-6
2. McHugh CH, Roberts DB, El-Naggar AK, Hanna EY, Garden AS, Kies MS, et al. Prognostic Factors in Mucoepidermoid. *Carcinoma of the Salivary Glands*. *Cancer*. 2012 ;118:3928-36.
3. Maahs GS, Oppermann P, Maahs LG, Machado G, Ronchi AD. Parotid gland tumors: a retrospective study of 154 patients. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015;81:301-306.
4. Bai S, Clubwala R, Adler E, Carthy C, Schiff B, Smith RV et al. Salivary Mucoepidermoid Carcinoma: A Multi-Institutional Review of 76 Patients. *Head and Neck Pathol*. 2013; 7:105-112.
5. Anila PC. A review: Immunological markers for malignant salivary gland tumors. *Journal of oral biology and craniofacial research*. 2014;4: 127-134.
6. Ho K, Lin H, Ann DK, Chu PG, Yen Y. An overview of the rare parotid gland cancer. Ho et al. *Head & Neck Oncology*. 2011; 3: 1-7.
7. Schmidt RL, Hall BJ, Wilson AR, Layfield LJ. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Accuracy of Fine-Needle Aspiration Cytology for Parotid Gland Lesions. *Am J Clin Pathol* 2011;136:45-59.
8. Christe A, Waldherr C, Hallett R, Zbaeren P, Thoeny H. MR Imaging of Parotid Tumors: Typical Lesion Characteristics in MR Imaging Improve Discrimination between Benign and Malignant Disease. *Am J Neuroradiol* 2011; 32:1202-07.
9. Byrd SA, Spector ME, Carey TE, Bradford CR, McHugh JB. Predictors of recurrence and survival for head and neck mucoepidermoid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 ; 149: 402-408.
10. Walvekar RR, Andrade Filho PA, Seethala RR, Gooding WE, Heron DE, Johnson JT et al. Clinicopathologic features as stronger prognostic factors than histology or grade in risk stratification of primary parotid malignancies. *Head Neck*. 2011; 33: 225-231.
11. Yu R, Salama S, Alowami S. Primary cutaneous vs salivary gland origin mucoepidermoid carcinoma. *Am J Dermatopathol*. 2015; 37: 26-30.
12. Minni A, Roukos R, De Carlo A, Di Tillo G, Illuminati G, Gallo P. Primary cutaneous mucoepidermoid carcinoma infiltrating the parotid gland. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16 suppl 4: 26-9.
13. Gastrell R, Pauli J, Zonta M. Primary Cutaneous mucoepidermoid carcinoma: a case study with review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2015; 23:161-4.
14. Nakano T, Yamamoto H, Hashimoto K, Tamiya S, Shiratsuchi H, Nakashima T. et al. HER2 and EGFR gene copy number alterations are predominant in high-grade salivary mucoepidermoid carcinoma irrespective of MAML2 fusion status. *Histopathology*. 2013;63: 378-92.
15. Grisanti S, Amoroso V, Buglione M, Rosati A, Gatta R, Pizzocaro C. et al. Cetuximab in the treatment of metastatic mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands: a case report and review of literature. *J Med Case Rep*. 2008; 2: 320.

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



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

Quimioterapia metronómica en cáncer de mama: ¿Una alternativa?

Metronomic chemotherapy in breast cancer: An Alternative?

Connie Rabanal¹, Silvia Neciosup¹, Henry Gómez¹.

1, Departamento de Medicina Oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima-Perú

RESUMEN

El desarrollo de la oncología ha planteado distintos tipos de tratamientos para enfrentar el cáncer de mama. Los regímenes convencionales de quimioterapia son administradas en ciclos y pueden llegar hasta una dosis máxima tolerada (DMT). Estudios preclínicos recientes sugieren que bajas dosis de ciertas drogas antineoplásicas conocidas como quimioterapia metronómica, tienen un efecto antiangiogénico, respaldando tratamientos de mayor duración, minimizando efectos adversos y dirigidos tanto a células endoteliales como a células tumorales en estadio proliferativo. En cáncer de mama se han desarrollado estudios en neoadyuvancia, adyuvancia y metastásico. En neoadyuvancia, la quimioterapia metronómica en cáncer de mama no es un estándar. Podría utilizarse en grupos de pacientes con edad avanzada, con comorbilidades que impidan uso de quimioterapia altas dosis y se requieren mayores grupos de estudios para su validación. Puede estar asociada a hormonoterapia o terapia blanco. En adyuvancia, existe evidencia de que el uso de Uracil- Tegafur en pacientes post operadas logra un menor perfil de toxicidad, mantiene la calidad de vida y no es inferior al estándar. La terapia de mantenimiento en cáncer de mama triple negativa es prometedora, pero hacen faltan más estudios. En enfermedad metastásica se han realizado numerosos estudios que reportan beneficio de quimioterapia metronómica. Sin embargo, cabe mencionar que las características de las poblaciones involucradas son heterogéneas así como el número de terapias previas y los distintos esquemas utilizados; sin embargo, existen estudios fase III que nos ayudarán a identificar el esquema metronómico más apropiado. Por lo tanto, al ser el cáncer de mama una enfermedad heterogénea, podría ser una ventaja tener una estrategia terapéutica con un perfil bajo de toxicidad, buen control tumoral y económicamente viable para el sistema de salud.

Palabras clave: *Quimioterapia metronómica, cáncer de mama.*

The development of oncology has raised various types of treatments for breast cancer. Conventional chemotherapy regimens are administered in cycles and can reach to maximum tolerated dose (MTD). Recent preclinical studies suggest that low doses of certain antineoplastic drugs known as metronomic chemotherapy have an antiangiogenic effect, supporting longer treatments while minimizing adverse effects and target both endothelial cells and tumor cells in proliferative stage. Some metronomic breast cancer studies have been developed in the neoadjuvant, adjuvant and metastatic setting. In the neoadjuvant setting, the metronomic chemotherapy is not a standard. It could be used in a group of elderly patients with comorbidities that prevent use of high-dose chemotherapy, but the validations of more studies are required. It may be associated with endocrine or target therapy. In the adjuvant set, there is evidence using: Tegafur-Uracil in operated patients achieving a lower toxicity profile also maintains the quality of life and is not less than the standard. Maintenance therapy in triple negative breast cancer is promising, but we need more studies. In metastatic breast cancer, there are numerous studies that report the benefit of metronomic chemotherapy. However the populations involved are heterogeneous and the numbers of prior therapies are not known. However Phase III studies will help us identify the most appropriate metronomic scheme. Considering breast cancer as a heterogeneous disease, it could be an advantage to have a therapeutic strategy with a low toxicity profile, good tumor control and economically viable for our health system.

Keywords: *Metronomic chemotherapy, breast cancer.*

Autor para correspondencia:

Connie Rabanal

Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Angamos Este 2520, Surquillo, Lima 34 – Perú

Teléfono: ++511 2016500

Email: connie.rabanal@hotmail.com

Recibido el 9 de Agosto de 2016

Aceptado para publicación el 29 de Abril de 2016

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema mundial. Durante las últimas décadas, con el desarrollo de la oncología, se han planteado distintos tipos de tratamientos para enfrentar esta enfermedad. Los regímenes convencionales de quimioterapia incluyen drogas anticancerígenas, que son administradas en ciclos y pueden llegar hasta una dosis máxima tolerada (DMT).¹ Estos esquemas cíclicos, necesitan alternar la administración de la quimioterapia con periodos libres de drogas, permitiendo al paciente recuperarse de las toxicidades de estos medicamentos, lo cual limita la dosis y disminuye la eficacia antitumoral.²

Se conoce que la angiogénesis es un factor muy importante para el crecimiento local y metastásico del tumor, por lo que drogas antiangiogénicas dirigidas como anticuerpos anti -VEGF (anti factor de crecimiento vascular endotelial) están contribuyendo al tratamiento.¹

Estudios preclínicos recientes sugieren que bajas dosis de ciertas drogas antineoplásicas conocidas como quimioterapia metronómica, tienen un efecto antiangiogénico. Esta hipótesis es respaldada ya que son tratamientos de mayor duración, que minimizan los efectos adversos y que están dirigidos tanto a células endoteliales como a células tumorales en estadio proliferativo.

El cáncer de mama y quimioterapia metronómica está siendo ampliamente estudiado, sobretodo porque ha demostrado resultados clínicos asociados a disminución de toxicidad en pacientes con cáncer de mama avanzado.³ En esta revisión, se realizará una discusión profunda sobre las últimas publicaciones realizadas en quimioterapia metronómica para pacientes con cáncer de mama en neoadyuvancia, adyuvancia y en enfermedad metastásica.

La quimioterapia metronómica

Hanahan fue el primero que definió el término "quimioterapia metronómica" en el año 2000. La definió como la administración continua de quimioterapia a bajas dosis, mínimamente tóxica, en un esquema de administración frecuente, sin periodos prolongados libres de administración, dirigidas a atacar células endoteliales y células neoplásicas.⁴

Klement y Kamen, han propuesto, otra definición, sugiriendo que la quimioterapia metronómica se trata quimioterapia a dosis biológicas mínimamente efectivas, dadas en intervalos regulares, sin periodos libres prolongados, que llevan a una actividad antitumoral.⁵

BASES CIENTÍFICAS

La quimioterapia metronómica fue inicialmente definida como una estrategia antiangiogénica anticancer.⁴ Su blanco terapéutico es la vasculatura tumoral. Sabemos, que con la quimioterapia convencional, se busca eliminar tantas células tumorales como sea posible, utilizando DMT y causa daño directo o indirecto sobre el DNA, interrumpiendo su replicación en las células proliferativas. Este tratamiento antineoplásico, solo causa pobre daño a la célula endotelial, ya que estas tienen un bajo índice de proliferación, comparado con las células tumorales, asimismo, el efecto antiangiogénico no es sostenido, debido a que al tener periodos libres para la recuperación por toxicidad, las células endoteliales, quienes soportan el crecimiento tumoral, tiene un periodo libre para recuperarse, haciendo que este re-crecimiento induzca a resistencia tumoral.^{6,7} Por lo tanto, si se utiliza una droga a baja dosis, con menor toxicidad, y sin periodos libres, este efecto sería superado.⁸ En modelos animales, se demostró que la administración a bajas dosis de ciclofosfamida, inducía apoptosis en las células endoteliales de la microvasculatura tumoral, comprometiendo los procesos de reparación del DNA, por lo tanto inducía un efecto antiangiogénico prolongado.⁸ También se ha reportado que en ratones con resistencia tumoral a quimioterapia con régimen DMT, la exposición a la misma droga, en bajas dosis, pero administración frecuente, pueden prolongar la respuesta.¹

MECANISMOS DE ACCIÓN

Inhibición de la vasculogénesis y angiogénesis.

El beneficio de la administración "crónica" de bajas dosis de quimioterapia se atribuye a una actividad directa de la droga a las células endoteliales sensibles de los tumores. Otro mecanismo es la inhibición del factor 1 de hipoxia (HIF-1 α). Cambios en la expresión de HIF-1 α y de genes blanco de HIF-1 han sido identificados como respuesta al tratamiento metronómico con topotecan.⁹

Activación de la inmunidad

Distintos autores ha propuesto que uno de los descubrimientos más importantes en cáncer, es el escape de la célula tumoral, al sistema inmune. Se conoce que la inmunosupresión causada por la quimioterapia, puede contribuir al crecimiento tumoral. En contraste, recientemente, se sugiere que algunas drogas citotóxicas como antraciclinas, taxanos y ciclofosfamida, pueden tener propiedades inmuno estimuladoras.²

Estas drogas tienen efecto sobre las células T reguladoras (t-reg).¹⁰ Las células T-reg son linfocitos

CD4+CD25+, enriquecidos con receptores de factor de necrosis tumoral (FNT) y linfocitos T citotóxicos asociados a antígeno 4 (TLA4). Células T-reg inhiben la respuesta inmune dependiente de citoquinas y procesos dependientes de contacto celular.¹¹ En particular suprimen células efectoras que nos defienden del tumor, como los linfocitos CD8+, CD4+T helper y células T "natural killer". Kono et al., mostraron que las células T-reguladoras se encuentran en mayor número conforme el estadio clínico del paciente, en pacientes con cáncer gástrico, oro-esofágico, ovario y pulmón, sobretodo en los que están en progresión o tienen pobre respuesta al tratamiento.¹²

Otros estudios han mostrado que las células T reg, se encuentran marcadamente disminuidas en pacientes que se encuentran con quimioterapia metronómica, incluyendo bajas dosis de ciclofosfamida en cáncer de mama, en comparación con los regímenes de dosis máxima tolerada.¹³ Tanaka et al. analizaron la actividad de 54 drogas diferentes, concluyendo que vinblastina, paclitaxel y etopósido, administrados en régimen metronómico, disminuían los niveles de células T- reguladoras, así como el escape tumoral y la progresión.¹⁴

Inducción de inactividad tumoral

Berger et al., demostraron que durante la fase temprana de progresión tumoral, antes de la fase vascular, las células tumorales están inactivas. Esto se llama *tumor dormancy*.¹⁵ Otros autores, afirman que esta fase ocurre luego de completar el tratamiento.¹⁶ Folkman et al., demostró inactividad angiogénica inducida por quimioterapia metronómica.¹⁷ Se propone que los linfocitos CD8, encargados, de la apoptosis tumoral, podrían estar involucrados, manteniendo un control de enfermedad a largo plazo.¹⁸

El efecto 4D

Muchos autores han mostrado la respuesta del tumor al tratamiento metronómico, no es sólo antiangiogénico, ni inmune, sino una acción directa sobre la actividad anticáncer. Existe un modelo teórico que describe, que las células tumorales tienen dependencia a la quimioterapia, y que luego de la deprivación de esta, se ejerce un efecto anticancerígeno. Este fenómeno se conoce como efecto 4D.² Esto estaría en relación a que el modelo metronómico involucra un nuevo paradigma: un efecto directo e indirecto en las células tumorales, capaz de actuar sobre las células tumorales y su microambiente. Se necesita más información sobre estos datos.

CÁNCER DE MAMA: UN MODELO EN QUIMIOTERAPIA METRONÓMICA

El cáncer de mama es una de las neoplasias más prevalentes en el mundo. Aproximadamente 5-10 %

de pacientes nuevos, son diagnosticados con enfermedad metastásica y entre el 10 – 15%, la tendrán, 3 años después del diagnóstico.¹⁹ Como sabemos, el cáncer de mama metastásico, permanece incurable, y actualmente se ha convertido en una enfermedad tratable, con miras convertirse en una enfermedad crónica. El tratamiento propuesto es quimioterapia y tratamiento endocrino sin embargo ahora se presentará otra alternativa.²⁰

Al ser una enfermedad heterogénea, los múltiples mecanismos de acción del tratamiento metronómico, se han estudiado en distintos estudios fase II. Estos prolongan la sobrevida en la enfermedad avanzada.²¹ Asimismo, es una ventaja tener una estrategia terapéutica con un perfil bajo de toxicidad, buen control tumoral y económicamente viable para el Sistema de salud. Además este tratamiento, no solo está enfocado en la heterogeneidad biológica del tumor, sino también de clínica de los pacientes, como la edad, preferencias de tratamiento, fragilidad, comorbilidades y potenciales complicaciones de tratamientos más intensivos.

Quimioterapia neoadyuvante

La quimioterapia neoadyuvante permite mejorar el desarrollo quirúrgico en aquellas pacientes técnicamente irsecables, o en aquellas que desean conservar la mama. Sin embargo, existe un grupo de pacientes, que por edad o comorbilidades no son tributarios a dosis estándar. Dellapasqua seleccionó 29 pacientes con estas características y buscó evaluar el rol de adriamicina liposomal con dosis bajas de ciclofosfamida metronómica en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (T2-4^a, N0-3, M0), 60 años o más, no candidatos a dosis altas. No hubo distinción por expresión de receptor hormonal o Her2. Utilizó adriamicina liposomal 20mg/m² bisemanal x 8 cursos en combinación con ciclofosfamida 50 mg al día. El rango de pacientes con cirugía conservadora fue de 44,8%; 62,1% tuvieron respuesta parcial (1 con respuesta patológica completa), 34,5% con enfermedad estable y paciente con progresión de enfermedad. Toxicidad: no toxicidad grado 4, 3 patients con sd mano pie grado 3. Concluyeron que era muy bien tolerado, pero con actividad limitada en preoperatorio.²²

Asimismo, Bottini et al. realizaron un estudio fase II, en 114 pacientes mayores T2-4, N0-1 y receptor de estrógeno positivo. Se administró letrozol 2,5 mg diarios por 6 meses o letrozol combinado con ciclofosfamida, 50 mg diarios. Obtuvo como resultados, respuesta global: 71,9% en 57 pacientes que recibieron letrozol y 87,7% en aquellas que recibieron la combinación. Se ha planteado realizar un fase III.²³ También se ha combinado con Sorafenib, un inhibidor multiquinasa, en pacientes

postmenopáusicas, encontrando que la combinación letrozol – ciclofosfamida metronómico – sorafenib es tolerable y tiene respuesta tumoral y clínica.²⁴

En cáncer de mama triple negativo, se ha buscado mejorar la respuesta obtenida por quimioterapia convencional. Masuda *et al.* han publicado un estudio fase II basado en quimioterapia metronómica preoperatoria en pacientes con cáncer de mama triple negativo o receptores hormonales bajos/ HER2 negativos. Fueron 40 pacientes, que recibieron 4 ciclos de paclitaxel 80 mg/m² semanal asociado a ciclofosfamida metronómica 50 mg/día y capecitabina 1200 mg /día, seguido de 4 ciclos con 5fu 500mg/m², epirubicina 100 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m². El objetivo principal fue pCR, siendo 47,5% , con conservación de mama en 72,7%. efectos tóxicos: neutropenia 35%, sd mano pie 8%.²⁵

En cáncer de mama Her2, un grupo brasileño ha desarrollado un estudio fase II, donde analiza dos cohortes TraQme (HER2+= 9 pacientes) y TAME (HER2-= 11 pacientes) en pacientes con TM mama localmente avanzado. Ambos grupos recibieron paclitaxel 100 mg/m² por 8 semanas, seguido de doxorubicina 24mg/m² por 9 semanas en combinación con ciclofosfamida 100 mg diario. La cohorte HER2+, recibió trastuzumab semanal. La respuesta patológica completa fue de 55 % y 18% para pacientes en TraQme y TAME, respectivamente. Se concluyó que la quimioterapia metronómica fue más eficiente en la cohorte con HER2+, probablemente por el uso de terapia anti HER2.²⁶

Quimioterapia adyuvante

Debido a la adecuada tolerancia al tratamiento metronómico, es preferido en el set adyuvante o en la terapia de mantenimiento. Debido a su efecto antiangiogénico y proinmune que inducen a la erradicación de células residuales,⁷ la quimioterapia metronómica adyuvante podría ser una buena alternativa.

Se ha realizado un estudio fase III (CASA) en pacientes frágiles no candidatos a quimioterapia estándar. Se administró doxorubicina liposomal cada 2 semanas a dosis de 20 mg/m² y otro grupo con qT metronómico: Ciclofosfamida 50 mg diarios y metotrexate 2,5 mg 2 veces al día días 1 y 4 de cada semana. El régimen metronómico estuvo asociado a mejor calidad de vida y capacidad cognitiva. A los 42 meses, 81% de pacientes no tenía recurrencia.²⁷

La fluoropirimidina : Uracil- Tegafur (UFT), se usa en tratamiento adyuvante por su baja incidencia de efectos adversos y su fácil administración.²⁸ La dosis es 270-300 mg/m²/día por 2 años, considerado terapia metronómica. Se han reportado dos estudios multicéntricos randomizados controlados donde el

tratamiento por 2 años con UFT no es inferior en sobrevida libre de recaída que 6 cursos de CMF cuando se usa como tratamiento adyuvante post operatorio en pacientes con cáncer de mama con receptor estrógeno positivo.²⁸

En pacientes con cáncer de mama triple negativo, se ha planteado quimioterapia metronómica como terapia de mantenimiento. El IBSG 22-00, evaluó por 1 año el tratamiento metronómico versus observación. Se evaluaron 1086 pacientes. Se encontró un beneficio no significativo en sobrevida libre de enfermedad a favor de quimioterapia metronómica, sin embargo el efecto fue mayor en pacientes triple negativo con enfermedad nodal positiva reduciendo un 7,9% de recurrencia a los 5 años.²⁹

Alagazy et al. publicaron en el 2015 un estudio de terapia adyuvante extendida de capecitabina metronómica. Se realizó un estudio prospectivo fase II que incluyó a 41 pacientes diagnosticados triple negativo. Recibieron 500 mg VO 2 veces al día, continuando por 6 meses luego de terminar 6 ciclos adyuvantes de FEC y RT. El tratamiento fue bien tolerado. La sobrevida libre de enfermedad estimada fue 42,4 meses (IC95%:39,02-45,79), y sobrevida global estimada fue 44,34 meses. Los resultados requieren compararse con un grupo control.³⁰

Enfermedad metastásica

En países en desarrollo, como el Perú, muchos de nuestros pacientes debutan con enfermedad oncológica avanzada, lo cual agrava el pronóstico. Esta situación, nos hace plantearnos, si administrar estos regímenes de quimioterapia basados en dosis máxima tolerada vale la pena, ya que los exponemos a altas toxicidades y por consecuencia a una pobre calidad de vida. Entonces, ¿qué alternativas terapéuticas tenemos?

En el cáncer de mama metastásico, la primera terapia metronómica investigada fue la combinación de ciclofosfamida – metotrexate. El primer reporte publicado en 2002, fue una serie de 63 pacientes con enfermedad avanzada, no tratados, que recibieron ciclofosfamida 50 mg/día y metotrexate 2,5 mg dos veces al día días 1 y 2 cada semana. Se describió actividad antitumoral con baja toxicidad.³ Se evaluó un grupo más grande de pacientes (n=153) con un seguimiento de 23 meses, encontrando que quimioterapia metronómica otorgaba beneficio que sobrepasaba los 12 meses.³¹

Capecitabina también se estudió. Un estudio fase II utilizó ciclofosfamida metronómica 65 mg/m² diaria con capecitabina 1000mg/m² dos veces al día por 14 días, ciclos cada 3 semanas, en pacientes pretratadas con Antraciclinas y taxanos. Después de 26 meses de seguimiento, la media de tiempo a la progresión fue 5,2 meses (95% CI 4,2 – 6,2 meses)

y la sobrevida global de 16,9 meses.³² Capecitabina también se estudio como monoterapia, encontrando que a dosis de 1500 mg/día tenía un beneficio clínico de 62%, con una media de tiempo libre de progresión de 7 meses y sobrevida global de 17 meses.³³ En un estudio randomizado comparado con CMF los resultados de sobrevida libre de progresión, rango de respuesta fueron similares en ambos grupos. La sobrevida global también fue similar, pero la toxicidad fue menor en el grupo de capecitabina.³⁴

Otras drogas como adriamicina liposomal y vinorelbine se han estudiado. Adriamicina liposomal a dosis de 20 mg/m² administrado cada 2 semanas en un grupo de pacientes tratadas y no tratadas con Antraciclinas con enfermedad metastásica, demostró un beneficio de 45% y no mayor toxicidad.³⁵ Vinorelbine utilizado a 70 mg/m², 3 veces a la semana por 3 semanas con una semana de descanso, ha obtenido un ORR de 38%, una sobrevida libre de progresión de 7,7 meses y sobrevida global de 15,9 meses.³⁶

En pacientes luminales se ha combinado quimioterapia metronómica con fulvestrant. Se dividieron 2 cohortes, la primera con 20 pacientes que recibieron la combinación luego de progresar a fulvestran y la segunda 13 pacientes con fulvestrant y quimioterapia metronómica desde el inicio. Se evaluó una respuesta clínica de 56%.³⁷

En pacientes con Her2 sobreexpresado, se utilizó tratuzumab y quimioterapia metronómica. Se incluyeron pacientes con resistencia a trastuzumab, encontrando un beneficio clínico en el 46% de todos los pacientes y 27% en el grupo de resistentes.³⁸

Se ha combinado quimioterapia metronómica con terapia antiangiogénica. En un estudio fase III comparó capecitabina metronómico – ciclofosfamida - bevacizumab versus paclitaxel – bevacizumab. Se describió actividad similar e incidencia de efectos adversos, excepto alopecia a favor de metronómico. Asimismo PFS fue 10,3 meses para QT altas dosis (95% CI 8,7-11,3m) y 8,5 meses para el triplete metronómico (95% CI 6,5 – 11,9m-9 con P=0,9. No diferencia significativa.³⁹

CONCLUSIONES

Existe evidencia en incremento sobre la utilidad de la terapia metronómica en cáncer de mama en las distintas fases de tratamiento.

En el set neoadyuvante, la quimioterapia metronómica en cáncer de mama no es un estándar. Podría utilizarse en grupo de pacientes con edad avanzada, con comorbilidades que impidan uso de quimioterapia altas dosis, y se requieren mayor grupo de estudios para su validación. Puede estar asociada a hormonoterapia o terapia blanco.

En el set adyuvante, existe evidencia como el uso de: Uracil-Tegafur en pacientes post operadas que logra un menor perfil de toxicidad, mantiene la calidad de vida y no es inferior al estándar. La terapia de mantenimiento en cáncer de mama triple negativa es prometedora, pero hacen faltan más estudios.

En el set metastásico se han realizado numerosos estudios que reportan beneficio de quimioterapia metronómica en pacientes con cáncer de mama avanzado. Sin embargo cabe mencionar que las poblaciones involucradas, son heterogéneas así como el número de terapias previas y los distintos esquemas, sin embargo existen estudios fase III que nos ayudarán a identificar el esquema metronómico más apropiado.

Por lo tanto, se necesitan estudios bien diseñados que nos ayuden a determinar el régimen estándar en pacientes con buen status performance y en pacientes frágiles.

BIBLIOGRAFÍA

- Maiti R. Metronomic chemotherapy. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014; 5: 186–192.
- Gnoni A, Silvestris N, Licchetta A, Santini D, Scartozzi M, Ria R, et al. Metronomic chemotherapy from rationale to clinical studies: A dream or reality?. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;95:46-61.
- Colleoni M, Rocca A, Sandri MT, Zorzino L, Masci G, Nolè F, et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Ann. Oncol.* 2002;13: 73–80.
- Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest.* 2000; 105: 1045–1047.
- André N, Banavali S, Snihur Y, Pasquier E. Has the time come for metronomics in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol.* 2013;14:e239-48
- Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer* 2008;8:592–603.
- Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2004;4:423–36.
- Kamen BA, Rubin E, Aisner J, Glatstein E. High-time chemotherapy or high time for low dose. *J Clin Oncol.* 2000;18:2935-7.
- Montagna E, Cancellato G, Dellapasqua S, Munzone E, Colleoni M. Metronomic therapy and breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2014;40:942-50.
- Kosmaczewska A, Ciszak L, Potoczek S, Frydecka I. The significance of Treg cells in defective tumor immunity. *Arch Immunol Ther Exp* 2008;56:181–91.
- Ghiringhelli F, Larmonier N, Schmitt E, Parcellier A, Cathelin D, Garrido C, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress tumor immunity but are sensitive to cyclophosphamide which allows immunotherapy of established tumors to be curative. *Eur J Immunol.* 2004;34:336–44.
- Kono K, Kawaida H, Takahashi A, Sugai H, Mimura K, Miyagawa N, et al. CD4(+)CD25 high regulatory T cells increase with tumor stage in patients with gastric and esophageal cancers. *Cancer Immunol Immunother.* 2006;55:1064–71.

13. Loeffler M, Kruger JA, Reisfeld RA. Immunostimulatory effects of low-dose cyclophosphamide are controlled by inducible nitric oxide synthase. *Cancer Res.* 2005;65:5027–30.
14. Tanaka H, Matsushima H, Mizumoto N, Takashima A. Classification of chemotherapeutic agents based on their differential in vitro effects on dendritic cells. *Cancer Res.* 2009;69:6978–86.
15. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:401–10.
16. Udagawa T. Tumor dormancy of primary and secondary cancers. *APMIS* 2008;116:615–28.
17. Gimbrone Jr MA, Leapman SB, Cotran RS, Folkman J. Tumor dormancy in vivo by prevention of neovascularization. *J Exp Med.* 1972;136:261–76.
18. Mahnke YD, Schwendemann J, Beckhove P, Schirrmacher V. Main-tenance of long-term tumour-specific T-cell memory by residual dormant tumour cells. *Immunology* 2005;115:325–36.
19. Bloom HJ, Richardson WW, Harries EJ. Natural history of untreated breast cancer (1805–1933). Comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy. *Br Med J.* 1962;2:213–21.
20. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E; ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii11–9.
21. Kontani K, Hashimoto S, Murazawa C, Norimura S, Tanaka H, Ohtani M, et al. Metronomic chemotherapy for metastatic breast cancer to prolong time to treatment failure to 12 months or more. *Mol. Clin. Oncol.* 2013; 1: 225–230.
22. Dellapasqua S, Mazza M, Rosa D, Ghisini R, Scarano E, Torrissi R, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with low-dose metronomic cyclophosphamide as preoperative treatment for patients with locally advanced breast cancer. *Breast* 2011; 20: 319–323.
23. Bottini A, Generali D, Brizzi MP, Fox SB, Bersiga A, Bonardi S, et al. Randomized phase II trial of letrozole and letrozole plus low-dose metronomic oral cyclophosphamide as primary systemic treatment in elderly breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24:3623–8.
24. Bazzola L, Foroni C, Andreis D, Zanoni V, R Cappelletti M, Allevi G, et al. Combination of letrozole, metronomic cyclophosphamide and sorafenib is well-tolerated and shows activity in patients with primary breast cancer. *Br J Cancer.* 2015;112:52–60.
25. Masuda N, Higaki K, Takano T, Matsunami N, Morimoto T, Ohtani S, et al. A phase II study of metronomic paclitaxel/ cyclophosphamide/ capecitabine followed by 5-fluorouracil/epirubicin/ cyclophosphamide as preoperative chemotherapy for triple-negative or low hormone receptor expressing/HER2-negative primary breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;74:229–38.
26. Petry V, Gagliato DM, Leal AI, Arai RJ, Longo E, Andrade F, et al. Metronomic chemotherapy in the neoadjuvant setting: results of two parallel feasibility trials (TraQme and TAME) in patients with HER2+ and HER2- locally advanced breast cancer. *Braz J Med Biol Res.* 2015;48:479–85.
27. Crivellari D, Gray KP, Dellapasqua S, Puglisi F, Ribi K, Price KN, et al. Adjuvant pegylated liposomal doxorubicin for older women with endocrine nonresponsive breast cancer who are not suitable for a “standard chemotherapy regimen”: the CASA randomized trial. *Breast.* 2013;22:130–7.
28. Ohashi Y, Watanabe T, Sano M, Koyama H, Inaji H, Suzuki T. Efficacy of oral tegafur-uracil (UFT) as adjuvant therapy as compared with classical cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF) in early breast cancer: a pooled analysis of two randomized controlled trials (N.SAS-BC 01 trial and CUBC trial). *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119:633–41.
29. Colleoni M, Gray KP, Gelber S, Láng I, Thürlimann B, Gianni L, et al. Low-dose oral cyclophosphamide-methotrexate maintenance (CMM) for receptor-negative early breast cancer (BC) [abstract]. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 1002).
30. Alagizy HA, Shehata MA, Hashem TA, Abdelaziz KK, Swiha MM. Metronomic capecitabine as extended adjuvant chemotherapy in women with triple negative breast cancer. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2015;8:22–7.
31. Orlando L, Cardillo A, Rocca A, Balduzzi A, Ghisini R, Peruzzotti G, et al. Prolonged clinical benefit with metronomic chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs.* 2006; 17: 961–967.
32. Wang Z, Lu J, Leaw S, Hong X, Wang J, Shao Z, et al. An all-oral combination of metronomic cyclophosphamide plus capecitabine in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: a phase II study. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012;69:515–522.
33. Fedele P, Marino A, Orlando L, Schiavone P, Nacci A, Sponzello F, et al. Efficacy and safety of low-dose metronomic chemotherapy with capecitabine in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer. *Eur. J. Cancer.* 2012; 48: 24–29.
34. Stockler MR, Harvey VJ, Francis PA, Byrne MJ, Ackland SP, Fitzharris B, et al. Capecitabine versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011;29:4498–4504.
35. O'Brien ME. Single-agent treatment with pegylated liposomal doxorubicin for metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs.* 2008;19:1–7.
36. Briasoulis E, Aravantinos G, Kouvatseas G, Pappas P, Bizioti E, Sainis I, et al. Dose selection trial of metronomic oral vinorelbine monotherapy in patients with metastatic cancer: a hellenic cooperative oncology group clinical translational study. *BMC Cancer.* 2013; 13: 263.
37. Aurilio G, Munzone E, Botteri E, Sciandivasci A, Adamoli L, Minchella I, et al. Oral metronomic cyclophosphamide and methotrexate plus fulvestrant in advanced breast cancer patients: A mono-institutional case-cohort report. *Breast J.* 2012;18:470–474.
38. Orlando L, Cardillo A, Ghisini R, Rocca A, Balduzzi A, Torrissi R, et al. Trastuzumab in combination with metronomic cyclophosphamide and methotrexate in patients with HER2 positive metastatic breast cancer. *BMC Cancer.* 2006; 6: 225.
39. Rochlitz C, von Moos R, Bigler M, Zaman K, Anchisi S, Küng M, et al. SAKK 24/09: safety and tolerability of bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus metronomic cyclophosphamide and capecitabine as first-line therapy in patients with HER2-negative advanced stage breast cancer—a multicenter, randomized phase III trial [abstract]. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 518).

Declaración de conflictos de intereses: SN y HG son editores de Carcinosis. Los demás autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta publicación.



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

Actualización en Cardio-Oncología para el Médico Oncólogo Clínico

Update in Cardio-Oncology for the Clinical Oncologist

Germán Valenzuela-Rodríguez¹; Josmel Pacheco-Mendoza²; Edward Mezones-Holguín³

1, Servicios de Medicina Interna y Cardiología, Clínica Delgado-AUNA. Lima-Perú.

Council of Cardio-Oncology- American College of Cardiology . Washington- Estados Unidos.

2, Vicerectorado de Investigación, Universidad San Ignacio de Loyola- USIL. Lima-Perú.

3, Escuela de Medicina. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Lima-Perú

Escuela de Postgrado. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima-Perú

RESUMEN

El desarrollo y uso de nuevos esquemas terapéuticos para el tratamiento del cáncer, solos o asociados a esquemas conocidos (quimioterapia, radioterapia), pueden ocasionar toxicidades no sólo del corazón sino del sistema cardiovascular en su conjunto. Recientemente, una nueva especialidad que conjuga los conocimientos de la medicina interna y de la cardiología, llamada onco-cardiología o cardio-oncología se ha desarrollado, con la intención de detectar al grupo de pacientes en riesgo de desarrollar cardiotoxicidad, ofreciéndoles esquemas terapéuticos bien estudiados (IECAs/BRATs, betabloqueadores, estatinas). Adicionalmente, permitirá reducir el compromiso cardiovascular de los pacientes mediante intervenciones oportunas y científicamente validadas, a través del monitoreo de pruebas diagnósticas, las cuales deberían realizarse de acuerdo a protocolos validados en cada centro.

Palabras clave: *cardio-oncología, compromiso cardiovascular, pruebas diagnósticas*

The development and use of new therapeutic schemes for cancer treatment, single or associated with known schemes like chemotherapy or radiotherapy can induce toxicities not only for the heart, but to the cardiovascular system. Recently, a new specialty that includes the knowledge from internal medicine and cardiology called onco-cardiology or cardio-Oncology has been developed with the purpose to detect a group of patients in risk of developing cardiotoxicity, offering them highly proven cardiovascular therapies (ACEIs/ARBs, betablockers, statins). Moreover, it will allow the reduction in the cardiovascular compromise of the patients by adequate and scientific validated interventions, as the monitoring of diagnostic tests which must be used according with validated protocols in each health center.

Keywords: *cardio-oncology, cardiovascular compromise, diagnostic tests.*

Autor para correspondencia:

Germán Valenzuela

Servicios de Medicina Interna y Cardiología, Clínica Delgado-AUNA. Lima-Perú.

Avenida Angamos Oeste cuadra 4, Miraflores. Lima 18 – Perú

Teléfono: ++511 3777000

Email: german.v.valenzuela@gmail.com

Recibido el 13 de Abril de 2016

Aceptado para publicación el 19 de Mayo de 2016

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades asociadas a la terapia contra el cáncer no sólo agrupan enfermedades relacionadas con el daño del corazón sino con el compromiso de todo el sistema cardiovascular, pudiendo englobar además de la ya conocida disfunción del ventrículo izquierdo, otras condiciones clínicas como síndromes coronarios agudos, hipertensión arterial, arritmias cardíacas, eventos tromboembólicos arteriales o venosos, entre otros.¹⁻¹⁰

Desde la quimioterapia, los medicamentos dirigidos (*target drugs*), la radiación, la cirugía y recientemente la inmunoterapia; estos enfoques

terapéuticos han mejorado considerablemente la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, su toxicidad cardiovascular es una limitación importante en su efecto benéfico neto dado que pueden afectar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. Para entender mejor estos efectos, con un enfoque no sólo recuperativo sino preventivo, se ha creado una nueva subespecialidad médica conocida con el nombre de onco-cardiología o cardio-oncología.¹¹⁻¹⁷

Se estima que aproximadamente el 75% de los sobrevivientes al cáncer tienen algún problema de salud crónico. Sin embargo, las enfermedades cardiovasculares son la causa más importante de

morbilidad y mortalidad en esta población, sobre todo después de una recurrencia o la aparición de un segundo cáncer. En cifras, el riesgo de enfermedad cardiovascular en los sobrevivientes por cáncer es ocho veces mayor que la población general y el riesgo relativo de enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca en los sobrevivientes de cáncer son diez y 15 veces más, respectivamente, que sus familiares sin cáncer. A ello se suma que los tratamientos clásicos para el cáncer como son la quimioterapia y la radiación pueden condicionar complicaciones a corto y largo plazo, con más del 50% de pacientes que pudieran tener compromiso cardíaco subclínico o daño vascular durante el seguimiento.¹⁷⁻¹⁸

La Cardio-Oncología surge entonces como una subespecialidad médica para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, y la falla orgánica inducida por defectos de la microcirculación o macrocirculación en los pacientes con cáncer. Por ello, identificar los eventos adversos cardiovasculares de las nuevas terapias prescritas a los pacientes con cáncer es muy importante, permitiendo que las complicaciones inducidas por el tratamiento sean prevenidas y estableciendo estrategias de manejo, basadas en la mejor evidencia disponible para manejar las complicaciones cardiovasculares a corto y largo plazo.¹⁷⁻¹⁸

TIPOS DE CARDIOTOXICIDAD

Históricamente, se postuló que existían dos tipos de daño cardíaco (Ewer, 2005), a pesar de que en la actualidad este concepto es discutible pues no existe un sólo único daño posible:⁹⁻¹¹

-Daño irreversible (tipo 1):

La fisiopatología de este compromiso está relacionada con la pérdida de masa celular (necrosis/apoptosis). Sin embargo, las manifestaciones clínicas no se presentan hasta meses o años después de la quimioterapia inicial.⁹⁻¹¹

Los eventos clínicos asociados incluyen arritmias, pericarditis o menos frecuentemente miocarditis de manera temprana, hasta condiciones de miocardiopatía y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI).⁹⁻¹¹

- Daño reversible (tipo 2):

La fisiopatología de este compromiso está relacionada con la disfunción celular (mitocondrial o proteica), pudiendo manifestarse clínicamente como una disfunción contráctil temporal, angina vasoespástica o hipertensión arterial.⁹⁻¹¹

Sin embargo, esta clasificación no es completamente válida dado que por ejemplo, los

inhibidores ErbB2 pueden ser tóxicos para los cardiomiocitos cuando se usan en monoterapia, con un efecto similar a aquel inducido por la doxorubicina.⁹⁻¹¹

En particular, el trastuzumab induce y promueve activación de las vías apoptóticas, generando la muerte celular, especialmente en los pacientes de mayor edad.¹⁰⁻¹¹

Adicionalmente, se han encontrado otros efectos de las nuevas clases terapéuticas como hipertensión y nefrotoxicidad, a pesar de que la disfunción miocárdica y la insuficiencia cardíaca son los efectos adversos más serios del tratamiento para el cáncer.^{11,32-44}

Estos eventos cardiovasculares adicionales son:^{11,32-44}

- Hipertensión arterial
- Edema, derrame pericárdico, derrame pleural
- Isquemia vasoespástica y tromboembólica
- Trombosis arterial
- Eventos tromboembólicos venosos
- Arritmias y prolongación del intervalo QT

PREVENCIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD

La identificación precoz del subgrupo de pacientes en riesgo de presentar cardiotoxicidad, es el objetivo principal de la cardio-oncología. Este proceso se realiza mediante la evaluación de la función ventricular izquierda y la búsqueda de biomarcadores de daño miocárdico considerando también la suma de factores clínicos cardiovasculares que el paciente posea antes de iniciar la terapia para el cáncer.^{19,20}

Algunos agentes terapéuticos han sido evaluados, demostrándose su efecto cardioprotector en determinadas condiciones.^{19,20}

Se llevó a cabo un meta-análisis de 14 artículos publicados donde se incluyeron a 2015 pacientes procedentes de 12 estudios randomizados controlados y de dos estudios observacionales tratados con antraciclínicos y/o trastuzumab.^{19,20,46}

Con el empleo de medidas profilácticas se redujeron los eventos cardíacos, siendo reducidos con dexrazoxano (RR 0,35, IC 0,27-0,45), betabloqueadores (RR 0,31, IC 0,16-0,63), estatinas (RR 0,31, IC 0,13-0,77) e IECAs (RR 0,11, IC 0,04-0,29), concluyéndose que todos ellos tenían efectos similares.^{19,20}

Sin embargo, deberá considerarse el tipo de población: pediátrica o adulta, para definir mejor el tipo de profilaxis necesaria.^{19,20}

Es importante comenzar por medidas de prevención

primaria.¹⁹

-Pruebas genéticas:

Evaluando polimorfismos genéticos relacionados con el metabolismo de las antraciclinas o mutaciones en el alelo C28Y del gen HFE (asociados con hemocromatosis). Sin embargo, hace falta más información.

-Modificar la administración de quimioterapia:

Incluyendo cambios en la dosis, en la estructura farmacológica y en el esquema de la administración de los fármacos. Se conoce que la epoxirubicina, idarubicina y la mitoxantrona son potencialmente menos cardiotoxicos que la doxorubicina. Por otro lado, es posible proponer la infusión continua endovenosa de antraciclínicos o su encapsulación liposomal o espaciando la administración de los medicamentos.¹⁹

-Ejercicio:

Hay información en modelos animales y un estudio que no reportó beneficios del ejercicio en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes que recibían trastuzumab.¹⁹

-Medicamentos cardioprotectores:

*Dexrazoxano:

Su mecanismo de acción es ligarse al hierro libre y remover el hierro del complejo doxorubicina-hierro. La FDA y la EMA han recomendado su uso en 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.¹⁹

*Moduladores del sistema Renina Angiotensina Aldosterona:

El telmisartan, un bloqueador del receptor de Angiotensina-2 fue evaluado en 25 pacientes, encontrándose que no condicionó reducciones significativas en los parámetros de deformación miocárdica ni una elevación en los niveles de IL-6 en pacientes que recibieron epirubicina.^{19,25}

Para el caso del enalapril, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los estudios muestran resultados diferentes dependiendo de la población (adultos o niños) o considerando el tiempo de administración. Una buena estrategia es considerar el subgrupo de pacientes con Troponina I > 0.07 ng/mL.^{19,25}

Uno de los estudios más recientes y relevantes es el PRADA, el cual incluyó a 130 pacientes con cáncer

de mama temprano, randomizados a candesartan, metoprolol o su combinación. En este estudio, los pacientes que recibieron metoprolol tuvieron una caída de 0,8 puntos en la FEVI en comparación con los que recibieron placebo, los cuales experimentaron una caída de 2,6 puntos (p=0,026). El efecto del candesartan se presentó independientemente de la edad, tabaquismo, hipertensión, antecedente de radiación o Índice de Masa Corporal.^{19,25}

*Betabloqueadores:

-Cuatro estudios randomizados incluyendo un total de 227 pacientes han evaluado el efecto de este grupo farmacológico habiéndose encontrado un efecto benéfico de carvedilol y nebivolol.^{19,25}

*Combinación de IECAs y Carvedilol:

Se ha realizado un estudio que demostró una mejoría de la FEVI, siendo el efecto más pronunciado en los pacientes con leucemia aguda quienes precisamente eran los pacientes que habían recibido dosis repetidas de antraciclínicos.^{19,25}

*Estatinas

Se evaluaron a 67 mujeres con cáncer de mama tratados con estatinas, encontrándose una menor caída de la FEVI y una mejor incidencia de insuficiencia cardíaca.^{19,25}

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA CARDIOTOXICIDAD

Diversos métodos diagnósticos han sido descritos, cada uno de los cuales tiene indicaciones, ventajas y desventajas (**Tabla 1**):

Ecocardiografía:

La ecocardiografía es la piedra angular de la evaluación de la función cardíaca en los pacientes que reciben tratamiento farmacológico para el cáncer o radioterapia. A pesar de que existen diferentes medidas ecocardiográficas que han sido usadas para evaluar la función sistólica, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es la más utilizada.^{22,23,27}

Considerando esta variable, la cardiotoxicidad se define como una caída de > 10% en la FEVI o cuando alcanza una valoración <50% con o sin síntomas de insuficiencia cardíaca.²⁷

La técnica para calcular la FEVI ha mejorado tanto en su reproducibilidad desde medidas bidimensionales hasta el método de Simpson el cual usa imágenes fundamentales o imágenes armónicas, o con la adición de contraste para

mejorar la calidad de la imagen. Estos métodos se han comparado con la tomografía computarizada o con la resonancia magnética, obteniéndose excelentes correlaciones ($r > 0,87$)²⁷

Por ecocardiografía se ha descrito la posibilidad de utilizar imágenes con strain y strain-rate para la detección precoz de cardiotoxicidad. Adicionalmente la ecocardiografía bidimensional con speckle tracking puede promocionar una evaluación global de la mecánica del ventrículo izquierdo y proporcionar información de la deformación cardíaca en tres dimensiones.²⁷

Resonancia magnética

Los hallazgos precoces de cardiotoxicidad secundaria a antraciclínicos y trastuzumab se manifiestan de semanas a meses después de su administración.^{26,28}

Usando técnicas de imagen con Resonancia Magnética (RM), los hallazgos incluyen edema miocárdico y una caída en la función sistólica ventricular izquierda, la cual puede ser asintomática.^{26,28}

La propiedad de detectar edema miocárdico en imágenes T2 en eje corto del ventrículo izquierdo es uno de los pilares de la RM pudiendo ser un predictor de deterioro de la fracción de eyección. Adicionalmente, la RM puede ayudar a evaluar la caída de la FEVI, siendo la prueba de oro para la medición de los volúmenes ventriculares, la fracción de eyección y la masa ventricular izquierda.^{26,28}

De manera tardía, la presencia de realce

subepicárdico con gadolinio y las mediciones en T1 en las paredes laterales, inferolaterales y septales pueden ser marcadores de fibrosis miocárdica, para el caso de la toxicidad por trastuzumab y en el punto de inserción del ventrículo derecho para la toxicidad mediada por antraciclínicos. Sin embargo, no es claro si el realce tardío con gadolinio es un marcador de fibrosis intersticial difusa, el cual sería el patrón predominante en la cardiotoxicidad oncológica.^{26,28}

Escaneo nuclear

La adquisición de imágenes por gatillo múltiple (multiple-gated acquisition scan, MUGA) es una técnica nuclear comúnmente usada para la detección de disfunción cardíaca y es altamente reproducible.^{22,26}

La desventaja de este método es que requiere 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. Adicionalmente no es capaz de evaluar el espesor de pared asociado a enfermedad valvular.^{22,26}

Angiografía de equilibrio con radionúclidos

Esta modalidad diagnóstica (ERNA planar) ha sido evaluada para el seguimiento de pacientes que reciben antraciclínicos, siendo recomendadas por la Sociedad Americana de Cardiología Nuclear.²²

Tiene una baja variabilidad inter-observador, pudiendo detectar parámetros tanto de función sistólica como de función diastólica, siendo su única limitación el hecho de que está asociada

Tabla 1. Métodos diagnósticos en Cardio-Oncología (modificado de¹¹ con información de²¹⁻²⁸)

Método	Criterio	Ventajas	Limitaciones
Ecocardiografía FEVI 3D FEVI 2D por Simpson Strain longitudinal global	-Disminución >10% a un valor menor que el límite inferior de la FE* -Disminución >15%	-Disponibilidad amplia -No radiación -Evaluación hemodinámica y de otras estructuras	-Calidad de imagen -Variabilidad inter-observador
Escaneo nuclear (MUGA)	-Disminución mayor al 10% en FE con un valor menor a 50%	-Reproducibilidad	-Exposición a radiación -Información limitada
Resonancia magnética cardíaca	-Si otras técnicas no son diagnósticas o para confirmar valor de FE	-Detección de fibrosis usando mapeo T1/T2	-Disponibilidad limitada -Adaptación del paciente
Biomarcadores Troponina I, Troponina I hs BNP y NT-proBNP	Troponinas: identificar a subpoblación de pacientes que reciben antraciclínicos y que podrían recibir IECAs	-Reproducibilidad -Buena disponibilidad	-Evidencia limitada de su utilidad -Variación con diferentes analitos/métodos

*FE: Fracción de eyección del VI, IECAs: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

a exposición radioactiva: de 10 a 20 mCi (< 100 mSv).²²

BIOMARCADORES DE CARDIOTOXICIDAD

En los últimos años se ha propuesto un grupo de biomarcadores séricos como método de monitoreo y estratificación de pacientes con riesgo.²⁹

Troponinas

Troponina T: Este biomarcador se incrementa en el 30% de niños tratados con doxorubicina y su magnitud predice la dilatación ventricular izquierda y las alteraciones en el espesor de la pared. Al usarse dexrazoxano como agente cardioprotector, éste se asoció con menos elevaciones de TnT en comparación con placebo. Durante el seguimiento, una sola elevación de TnT se asoció a anomalías tardías por ecocardiografía.²⁹

Troponina I: Este biomarcador se asocia a una reducción de FEVI a los tres meses, estableciéndose patrones según el tiempo de elevación: precoz (0-3 días después de la QT) y tardía (un mes después de la QT). Ha sido un predictor de disfunción del VI y de pobre evolución en pacientes que reciben quimioterapia. Vale la pena señalar que por lo menos un tercio de los pacientes que reciben quimioterapia potencialmente cardiotoxicas, presentan elevación de los niveles de troponinas séricas, pudiendo este marcador ser predictor de una reducción de la fracción de eyección durante el año siguiente.²⁹

Adicionalmente, las troponinas, han permitido identificar subgrupos de pacientes que pudieran beneficiarse del tratamiento con IECAs o siendo predictores de recuperación inclusive, post quimioterapia. Sin embargo, para el caso de detección de cardiotoxicidad inducida por radiación, su utilidad es limitada.²⁹

Péptido Natriurético Cerebral (BNP)

Su rol en la predicción de cardiotoxicidad no es concluyente dado que hay estudios que muestran asociación y otros que no la confirman.²⁹

Adicionalmente se pueden elevar en pacientes que presentan un deterioro de la función diastólica más que la función sistólica y sus niveles no permiten anticiparse a la aparición de disfunción ventricular izquierda.²⁹

Por ello, se vienen estudiando otros marcadores como CRP, GDF-15, MPO, PIGF, sFlt-1 y Gal-3, proteína ligadora de ácidos grasos, isoenzima BB de glicógeno fosforilasa, IL-6, activador del plasminógeno tisular tipo 1, entre otros, o inclusive considerando estrategias multimarcador.^{29,30}

CARDIOTOXICIDAD SEGÚN TIPOS DE AGENTES

Cardiotoxicidad inducida por radioterapia

La población de mayor importancia clínica es aquella que fue irradiada a una edad precoz como los pacientes con Linfoma de Hodgkin, cáncer de mama en estadio temprano, cáncer esofágico o pulmonar.¹⁰

Por ello, el compromiso podría ser progresivo, encontrándose un daño asociado del pericardio, de las arterias coronarias, válvulas, miocardio, sistema de conducción y disfunción diastólica.¹⁰

Los factores de riesgo son:¹⁰

- Dosis > 30-35 Gy
- Dosis por fracción > 2Gy
- Gran volumen irradiado del corazón
- Edad temprana de exposición
- Largo tiempo de exposición
- Uso de terapia citotóxica concomitante, terapia endocrina o trastuzumab
- Presencia de otros factores de riesgo como diabetes, hipertensión, obesidad, tabaquismo.

Cardiotoxicidad inducida por agentes antineoplásicos

-Antraciclina:

La cardiotoxicidad por antraciclínicos es una cardiomiopatía no-isquémica tóxica, irreversible. En su forma más severa puede llevar a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) e insuficiencia cardíaca, lo que puede condicionar la muerte.^{32,38,41,43}

El daño inducido por antraciclina, puede dividirse en el tiempo en tres etapas:

-Aguda: complicación rara, en menos del 1% de pacientes, presentándose entre horas a días de la administración del medicamento y que causa una disminución reversible y transitoria de la FEVI.^{8,32,43}

-Temprana: reacción poco común cuyo riesgo es dosis-dependiente. Ocurre al año de administración y entre 1.,6-2,1% de pacientes.^{8,32,43}

-Tardía: esta complicación es la más común y ocurre típicamente al año de la terapia, entre 1,6-5% de pacientes expuestos y puede presentarse tan tardíamente como a los 20 años de exposición.^{8,32,43}

El riesgo de cardiotoxicidad se incrementa con una dosis acumulada mayor de antraciclina: la máxima dosis acumulada a lo largo de la vida para doxorubicina es entre 400-550 mg/m². Sin

embargo, la epirrubicina y la idarrubicina al parecer generan una menor incidencia de insuficiencia cardíaca. Adicionalmente, es posible generar disfunción diastólica (frecuentemente asintomática y con una relevancia clínica no tan clara), a dosis de doxorubicina de 200 mg/m².^{8,32,43}

Se han identificado algunos factores de riesgo capaces de incrementar el riesgo de cardiotoxicidad como son: edad, irradiación torácica previa, el uso concurrente de otros medicamentos para el cáncer como ciclofosfamida, trastuzumab y taxanos, el género femenino, la enfermedad cardíaca previa y la hipertensión arterial.^{8,32,43}

-Taxanos

Los taxanos ejercen sus efectos benéficos generando la polimerización de tubulina, lo cual condiciona el desarrollo de microtúbulos disfuncionales con compromiso de la división celular. Otro posible mecanismo es la liberación masiva de histamina.^{32,43}

A pesar de que la mayoría de casos de cardiotoxicidad están relacionadas con bradicardia sinusal subclínica (30% de casos), es posible encontrar casos de bloqueos del sistema de conducción con síncope, arritmias supraventriculares o ventriculares e isquemia miocárdica a través de mecanismos desconocidos.^{32,43}

Aún más, los taxanos pueden potenciar la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas, incrementando los niveles plasmáticos de doxorubicina y promoviendo la generación del metabolito tóxico doxorubicinol en los cardiomiocitos, habiéndose descrito que el docetaxel puede generar menor cardiotoxicidad que el paclitaxel.^{32,43}

-Fluoropirimidina

El efecto más importante desde el punto de vista clínico es la isquemia miocárdica, que varía desde angina hasta infarto de miocardio. La frecuencia de esta complicación es 7.6% y la mortalidad asociada de 2,2%, generada por la infusión continua de altas dosis de 5-FU. La etiología se debe a disfunción endotelial y a vasoespasmo de las arterias coronarias.^{32,43}

Es claro que los pacientes con historia de enfermedad arterial coronaria tienen una mayor incidencia de eventos adversos isquémicos.^{32,43}

Además es posible encontrar insuficiencia cardíaca aguda, arritmias cardíacas y cambios en el electrocardiograma. Se sabe que la capecitabina puede generar una menor proporción de isquemia miocárdica y arritmias ventriculares en comparación con el 5-FU.^{32,43}

-Ciclofosfamida

No se describen casos frecuentes de cardiotoxicidad por este agente pero la administración de altas dosis puede generar pericarditis aguda severa y miocarditis hemorrágica, probablemente por injuria cardíaca oxidativa. Su compromiso se asocia con el uso de una sola dosis y no de dosis repetidas, pudiendo presentarse con más frecuencia en pacientes que han sido sometidos a irradiación torácica.^{32,43}

Cardiotoxicidad inducida por agentes biológicos

-Bevacizumab

Puede asociarse con insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial y eventos tromboembólicos arteriales y venosos.^{32,43}

La incidencia de insuficiencia cardíaca varía de 1,7 a 3%, asociada a hipertensión arterial no controlada por inhibición de la señalización VEGF/VEGFR, la cual puede tener un efecto sobre el sistema renina-angiotensina.^{32,35-38}

La hipertensión grado 3-4 en estudios clínicos, puede ocurrir en el 9,2% de pacientes, y se desarrolla en cualquier momento de la terapia, probablemente asociada con la dosis. Los pacientes que la desarrollan deberían ser tratados con agentes antihipertensivos.^{32,35,38}

Los eventos tromboembólicos arteriales pueden ocurrir en cualquier momento de la terapia pero más frecuentemente a los tres meses de la misma, no asociándose con la dosis ni con una exposición acumulada. Si estos eventos se presentaran, se recomienda suspender el medicamento.^{32,35,38}

-Trastuzumab

Más de la tercera parte de los pacientes tratados con trastuzumab pueden desarrollar cardiomiopatía, la cual no es dosis-dependiente y es reversible con la discontinuación del medicamento.³²

Este evento adverso se debe a la inhibición de la señalización ErbB2 en los cardiomiocitos humanos, interfiriendo con el crecimiento normal, la reparación y la supervivencia de los cardiomiocitos.³²

Los factores de riesgo incluyen la fracción de eyección basal, las enfermedades cardíacas previas, la edad avanzada, la irradiación torácica anterior y los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales (hipertensión, dislipidemia, diabetes, obesidad).³²

-Lapatinib

Es un fármaco que bloquea el HER2 y el HER1/EGFR, siendo efectivo contra el cáncer positivo a

HER2p95 (forma truncada del HER2).³²

Su uso se asocia a una baja incidencia de insuficiencia cardíaca o de otros eventos adversos, los cuales son más frecuentes en pacientes que habían recibido previamente antraciclinas y trastuzumab.³²

Es posible que algunos pacientes presenten prolongación del intervalo QT del electrocardiograma por lo cual se recomienda una monitorización basal y periódica de éste. Adicionalmente, en casos de prolongación del QT es posible recomendar la disminución de dosis o la suspensión del fármaco. Algunos factores de riesgo estudiados, y asociados con esta condición son: género femenino, edad avanzada, isquemia/infarto miocárdico, disturbios hidro-electrolíticos, bradicardia y uso de medicación con efecto sobre el QT.^{32,39,40}

-Sorafenib

La incidencia de disfunción cardíaca asociada al sorafenib es menor que la inducida por el sunitinib siendo al parecer reversible. El mecanismo de sus eventos adversos es la inhibición del RAF1, el cual actúa sobre dos quinasas proapoptóticas (ASK1 y MST2), las cuales participan en la injuria oxidativa generada por el estrés.^{32,41}

El evento adverso más frecuente es la hipertensión, que ocurre entre el 17 al 43% de los pacientes en los estudios clínicos, siendo la proporción de hipertensión grado 3-4 de 1,4 a 38%. Este efecto está relacionado con la inhibición de los receptores VEGF.^{32,41}

Adicionalmente se ha descrito que puede producir síndromes coronarios agudos en el 2,9% de pacientes.^{32,41}

-Sunitinib

Se han descrito como eventos adversos cardiovasculares asociados: hipertensión (casi la mitad de los pacientes en estudios fase I-II), disfunción del ventrículo izquierdo sintomática o asintomática, infarto de miocardio, entre otros.^{32,41,42}

Entre el 8 y 15% de pacientes tratados con sunitinib pueden desarrollar insuficiencia cardíaca mientras que otros desarrollan disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo, en un tiempo que varía entre 22 días a 27 semanas desde el inicio del tratamiento.^{32,41,42}

Los mecanismos asociados pueden incluir la inhibición de los receptores de los factores de crecimiento (VEGFRs, PDGFRs, c-kit, FLT3, CSF1R, RET), o cardiotoxicidad inducida por la inhibición de la quinasa S6 ribosomal, o por inhibición de la AMPK.^{32,41,42}

Cardiotoxicidad por agentes inmunoterapéuticos

Los anticuerpos que bloquean los puntos de chequeo inmunes (inmune check-points), incluyen a los anti CTLA4 y anti PD-1, usados en algunos tumores como melanoma, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de células renales y enfermedad de Hodgkin.^{33,34}

Por el momento se usa el anticuerpo monoclonal anti CTLA-4 ipilimumab y los anticuerpos monoclonales anti-PD1 nivolumab y pembrolizumab.^{33,34}

Lo descrito como eventos adversos de estos fármacos, son sólo casos aislados de toxicidad pero es probable que los casos se incrementen cuando estas terapias incrementen sus recomendaciones y sean prescritas con mayor frecuencia. Los reportes actuales incluyen:^{33,34,48,50}

- Miocarditis no fatal y fatal
- Cardiomiopatía, algunas del tipo de Takotsubo
- Fibrosis miocárdica
- Insuficiencia cardíaca sistólica
- Crisis hipertensiva
- Flutter auricular, arritmias ventriculares y asistolia (probablemente asociada con arritmia ventricular)

Una revisión sistemática de los reportes de casos con el bloqueo de los puntos de chequeo, en pacientes con cáncer, mostró que los eventos gastrointestinales (colitis, hepatitis), endocrinológicos y cutáneos fueron los más frecuentes. En 191 publicaciones se encontró un caso de pericarditis y un caso de Miocardiopatía de Takotsubo. Sin embargo, a la fecha, los reportes se están incrementando.^{34,50}

Los eventos adversos más importantes de las terapias oncológicas mejor estudiadas pueden resumirse de manera didáctica (**Tabla 2**).

Sin dudas, la información sobre Cardio-Oncología es abundante y se alimenta diariamente con los reportes de eventos adversos secundarios al empleo de las nuevas terapias oncológicas. Más importante que la detección precoz de las complicaciones es la prevención de las mismas, utilizando los exámenes auxiliares en Cardiología (imágenes, biomarcadores) de manera racional y considerando protocolos de prevención, diagnóstico y manejo. Por otro lado, es posible administrar algunos agentes terapéuticos de comprobada eficacia para prevenir o tratar la cardiotoxicidad.

Probablemente por ello, los centros especializados en el tratamiento del cáncer han conformado unidades multidisciplinarias de Cardio-Oncología, con la intención de desarrollar protocolos de atención locales para el beneficio de los pacientes. Este es desde nuestro punto de vista, el reto más importante de los centros oncológicos

Tabla 2. Toxicidad cardiovascular según clase terapéutica y miembros de la misma ^(adaptado de 17)

Toxicidad cardiovascular	Incidencia	Frecuencia de uso
Insuficiencia cardíaca /Disfunción del ventrículo izquierdo		
Antraciclinas		
Doxorrubicina	3-26%	muy alta
Epirrubicina	1-3%	baja
Idarrubicina	5-18%	moderada
Inhibidores de tirosinquinasa		
Adotrastuzumab	2%	baja
Bevacizumab	1-11%	alta
Pertuzumab	1-16%	baja
Trastuzumab	2-28%	alta
Infarto/Isquemia miocárdica		
Antimetabolitos		
Capecitabina	3-9%	muy alta
Flurouracilo	1-68%	muy alta
Hipertensión		
Inhibidores de tirosinquinasa		
Adotrastuzumab	5%	baja
Bevacizumab	23-34%	alta
Inhibidores de rapamicina		
Everolimus	4-13%	muy alta
Temsirolimus	7	moderada
Pequeños inhibidores de tirosinquinasa		
Sorafenib	9-41%	muy alta
Sunitinib	15-34%	muy alta
Tromboembolismo		
Agentes alquilantes		
Cisplatino	9%	alta
Inh. de angiogénesis		
Lenalidomida	3-75%	alta
Talidomida	1-58%	alta
Pomalidomida	3%	baja
Inh.tirosinquinasa		
Bevacizumab	6-15%	alta
Ponatinib	5	baja
Bradycardia		
Inhibidores angiogénesis		
Talidomida	1-55%	baja
Prolongación del QT		
Miscelánea		
Trióxido de arsénico	26-93%	moderada
Pequeños inh. tirosinquinasa		
Nilotinib	1-4%	muy alta
Vandetanib	8-14%	muy alta

Latino-Americanos.

BIBLIOGRAFIA

- 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
- Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *European Heart Journal* 2013;34:1102-1111
- Lévy BI. Cardio-Oncology: an emerging discipline. *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 2013;18(1)
- Kim P, Vejpongsa P, Yeh ETH. Cancer Therapy-Induced Cardiomyopathy. *Essential Cardiology* 2013. DOI 10.1007/978-1-4614-6075-2_42
- Franco VI, Lipshultz SE. Cardiac complications in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiology in the Young* 2015;25 (Suppl 2):107-116
- 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
- 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
- Walker CM, Saldaña DA, Gladish GW, Dicks DL, Kicska G, Mitsumori LM, Reddy GP: Cardiac Complications of Oncologic Therapy. *RadioGraphics* 2013;33:1801-1815
- Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *European Heart Journal* 2013;34:1102-1111
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, De Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2012;23 (Supplement 1):vii155-vii166
- 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
- Cardinale D, Biasillo G, Cipolla CM. Curing Cancer, Saving the Heart: A Challenge That Cardiology Should Not Miss. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:51
- Altena R, Jan Van Veldhuisen D. Heart matters: cardiovascular complications related to cancer treatment. *Future Oncol* 2013;9(2):137-140
- Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KKW. Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Detection, Prevention, and Management. *Canadian Journal of Cardiology* 2014;30:869-878
- Perrino C, Schiattarella GG, Magliulo F, Iardi 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
- 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
- Mougdil R, Yeh ETH. Mechanisms of cardiotoxicity of cancer chemotherapeutic agents: Cardiomyopathy and beyond. *Canadian Journal of Cardiology* 2016, doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.27
- Abe Jui-ichi, Martin JF, Yeh Edward TH. The future of Onco-Cardiology. We Are Not Just "Side Effect Hunters". *Circ Res.* 2016;119:896-899
- 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
- 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
- Vincent DT, Ibrahim YF, Graham M, Susuki YJ. The role of the antioxidants in the era of cardio-oncology. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72 (6):1157-1168
- 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
- Tan TC, Scherrer-Crosbie M. Cardiac complications of chemotherapy: role of imaging. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2014;16(4):296
- Yeh JM, Nohria A, Diller L. Routine echocardiography screening for left-ventricular dysfunction in childhood cancer survivors: a model-based estimation of the clinical and economic impacts. *Ann Intern Med.* 2014;160(10):661-671
- 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
- Tamene AM, Masri C, Konety SH. Cardiovascular MR Imaging in Cardio-oncology. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2015(23): 105-116
- Villaraga HR, Herrmann J, Nkomo VT. Cardio-Oncology: Role of Echocardiography. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2014;57:10-18
- 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
- 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
30. 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
31. Daugaard G, Lassen U, Bie P, Pedersen EB, Jensen KT, Abildgaard U, et al. Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induce reduction in left ventricular ejection fraction. *Eur H Heart Fail* 2005;7:87-93
32. Berardi R, Caramanti M, Savini A, Chiellini S, Pierantoni C, Onofri A, et al. State of the art for cardiotoxicity due to chemotherapy and to targeted therapies: A literature review. *Critical reviews in Oncology/Hematology* 2013;88:75-86
33. Heinzerling L, Ott PA, Hodi S, Husain AN, Tajmir-Riahi A, Tawbi H, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *Journal of Immunotherapy of Cancer* 2016;4:50
34. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazoe ME. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports. *pLos ONE* 2016;11(7): 1-15
35. Ederhy S, Izzedine H, Massard C, Dufaitre G, Spano JP, Milano G, et al. Cardiac side effects of molecular targeted therapies: Towards a better dialogue between oncologists and cardiologists. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2011;80:369-379
36. Des Guetz G, Uzzan B, Chouahnia K, Morère JF. Cardiovascular toxicity of anti-angiogenic drugs. *Targ Oncol* 2011;6:197-202
37. Senkis E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treatments Reviews* 2011;37:300-311
38. Tarantini L, Faggiano P, Barni S, Gori S. Monitoraggio del danno cardiaco nel paziente oncologico in trattamento con farmaci cardiotossici. *G Ital Cardiol* 2013;14(6):416-423
39. Minami M, Matsumoto S, Horiuchi H. Cardiovascular Side-Effects of Modern Cancer Therapy. *Circ j* 2010;74:1779-1786
40. Becker TK, Yeung Sai-Ching J. Drug-induced QT interval prolongation in cancer patients. *Oncol Rev* 2010;4:223-232
41. Capilla E, Poyet R, Brocq FX, Pons F, Kerebel S, Jego C, et al. Complications cardiaques des médicaments. *Press Med*. 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2015.04.037>
42. Zuppinger C. Cardiotoxicity in cancer therapeutics. *Heart Metab*. 2011;51:5-8
43. Plana JC. La quimioterapia y el corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(5):409-415
45. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fangerland MW. 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
46. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49(13):2900-0
47. Hedhli N, Russell KS. Cardiotoxicity of Molecularly Targeted Agents. *Current Cardiology Reviews*. 2011;7:221-233
48. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *European Journal of Cancer* 2016;60:210-225
49. Yeh Edward TH, Chang Hui-Ming. Oncocardiology-Past, Present and Future: A Review. *JAMA Cardiol*. doi:10.1001/jamacardio.2016.2132
50. Johnson DB, Balko Justin M, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combintatoin Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2016;375:1749-55

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/>

¿Puede la quimioterapia metronómica mejorar la sobrevida libre de progresión y sobrevida global en pacientes pediátricos con sarcomas avanzados?: Experiencia preliminar.

Can metronomic chemotherapy improve the progression-free survival and overall survival in pediatric patients with advanced sarcomas?: Preliminary experience.

Denisse Castro,¹ Liliana Vasquez,² Mónica Oscanoa²

1, Departamento de Oncología Médica, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Essalud. Lima-Perú.

2, Unidad de Oncología Pediátrica y del Adolescente. Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Essalud. Lima-Perú

Autor para correspondencia:

Denisse Castro

Departamento de Oncología Médica, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Essalud.

Dirección: Jirón Edgardo Rebagliati 490. Jesús María - Lima 36

Teléfono: (511) 265-4901

Email: lilianavasq@gmail.com

Recibido el 7 de Marzo de 2016

Aceptado para publicación el 23 de Mayo de 2016

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas pediátricos representan más del 20% de los tumores sólidos infantiles, siendo los tipos histológicos más comunes el rhabdomyosarcoma, el osteosarcoma y el sarcoma de Ewing.^{1,2} En nuestro país se ha reportado alto porcentaje de pacientes con enfermedad metastásica al debut, así como pacientes con recurrencia de enfermedad metastásica, conllevando a un pobre pronóstico.³ Las tasas de sobrevida en pacientes con enfermedad metastásica en osteosarcoma y rhabdomyosarcoma no superan el 40% en las series más grandes; siendo del 10-25% en osteosarcoma y entre el 20-40% para el rhabdomyosarcoma.³⁻⁷ A la vez el pronóstico es peor para aquellos pacientes con enfermedad recurrente metastásica, siendo la tasa de sobrevida menor del 20% en osteosarcoma y rhabdomyosarcoma.⁸

A pesar de múltiples enfoques realizados en este grupo de pacientes, no se ha logrado mejorar ampliamente la sobrevida en los últimos años. Un pequeño grupo de éstos pacientes que logra una adecuada respuesta, ésta no llega a ser duradera con la terapia convencional, conllevando a la recidiva o progresión de enfermedad y muerte.

La quimioterapia metronómica ha demostrado que no sólo tiene actividad antitumoral a través de mecanismos antiangiogénicos, sino que tiene mecanismos de adicionales; como la respuesta inmune antitumoral y efectos directos antitumorales; por lo que se la considera hoy en

día como una forma de quimioterapia con múltiples blancos de tratamiento.⁹ Dicha terapia ha demostrado ser efectiva y con impacto favorable en el escenario metastásico de múltiples neoplasias sólidas, logrando mejores respuestas en cáncer de mama y cáncer colorectal, entre otras neoplasias.^{9,10} Sin embargo, su uso se ha limitado en la práctica clínica con fines paliativos en la enfermedad refractaria o en contexto de tumores recidivantes. A pesar de que la quimioterapia metronómica de mantenimiento, es un nuevo concepto que no ha sido ampliamente estudiada, los resultados de pequeñas series son prometedores.^{10,11}

Con el fin de evaluar recurrencias tempranas, se propuso un protocolo de mantenimiento de quimioterapia metronómica en pacientes con sarcomas avanzados y recurrentes. En el presente estudio se reporta una experiencia preliminar en 12 pacientes tratados en nuestra Institución

MATERIALES Y MÉTODOS

Población estudiada

Se realizó un estudio retrospectivo de 12 pacientes menores de 18 años con diagnóstico de osteosarcoma o rhabdomyosarcoma, metastásicos al debut o en recaída metastásica que luego de la respuesta completa a la terapia estándar, reciben quimioterapia metronómica de mantenimiento, tratados desde abril del 2009 hasta julio del 2014, con una mediana total de seguimiento de 63 meses.

Tratamiento recibido

La terapia metronómica oral incluyó administración diaria de talidomida (100mg/diario) y celecoxib (200 mg/diario). Asimismo se indicó ciclofosfamida (100 mg/diario) (Ciclo A) alternado con etopósido (50mg/día) o metotrexate (15 mg/m², dos veces por semana) (Ciclo B) por ciclos cada 21 días de manera continua. Luego de cada ciclo (A o B) se realizó una evaluación clínica y hematológica de manera ambulatoria. El tratamiento era descontinuado de manera temporal de presentar toxicidad hematológica grado III-IV o evidencia de infección activa. Durante la terapia y el seguimiento se realizaron estudios imagenológicos (tomografía) cada 3 meses a fin de determinar evidencia de recidiva tumoral.

Evaluación de respuesta

Se evaluó la sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) mediante logrank y estimación de Kaplan-Meier a los 2 años desde el inicio de la terapia metronómica. Se definió SLP al tiempo desde el inicio de dicha terapia hasta la evidencia de recidiva y SG al tiempo desde el inicio de la terapia y muerte por enfermedad.

RESULTADOS

Características de los pacientes

La mediana de edad fue de 15,5 años, siendo predominante el sexo masculino. Los pacientes recibieron una mediana de 2 líneas de quimioterapia sistémica previa (rango: 1- 4 líneas) (Tabla 1). La mediana de duración de la quimioterapia metronómica fue de 12 meses (rango: 6-25 meses). La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 24 meses (rango: 22-72 meses). Luego de empezar la terapia metronómica, la SG y SLP a los 2 años fue de 90,9% (EE, 8,7) y 81,8% (EE,11,6) respectivamente. Ninguno de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a intolerancia y ocurrió toxicidad grado III/IV en sólo 3 pacientes (25%).

DISCUSIÓN

En nuestro reporte de forma preliminar, se confirma la potencial utilidad de la quimioterapia metronómica en ampliar el tiempo de progresión y muerte asociado a enfermedad en pacientes con sarcomas avanzados o recurrentes. Los presentes hallazgos muestran resultados de sobrevida tras la introducción de quimioterapia metronómica que superan ampliamente a los encontrados en la población adulta. En el estudio Cairo 3, se obtuvo 11,7 meses de SLP utilizando como tratamiento metronómico de mantenimiento a capecitabina y bevacizumab en pacientes con cancer colorectal avanzado; siendo en ambos muy

bien tolerados.^{14,15} Asimismo, pacientes con cáncer de mama metastásica han logrado un beneficio de más de 12 meses de SLP, además de una tasa de beneficio clínico del 60%.¹⁵

En el escenario pediátrico, la eficacia en el mantenimiento para mejorar la sobrevida fue confirmada en pacientes con sarcoma de partes blandas en estadio avanzado, el cual compara el régimen de mantenimiento de quimioterapia oral, con terapia en altas dosis y trasplante de progenitores hematopoyéticos. En dicho estudio, la quimioterapia de mantenimiento muestra que la tasa de sobrevida fue del 57,8% luego de 57,4 meses versus 24,4 % en pacientes que recibieron altas dosis de quimioterapia.¹⁶

En modelos preclínicos, la quimioterapia metronómica ha sido efectiva en varias neoplasias; como los tumores cerebrales, neuroblastoma, osteosarcoma y hepatoblastoma.¹⁰ En la actualidad, el uso de la quimioterapia metronómica se ha limitado en la práctica clínica a fines paliativos en la enfermedad refractaria o en el contexto de tumores recidivantes.¹⁰ Sin embargo en la actualidad ha nacido un nuevo concepto, y es el de la quimioterapia metronómica de mantenimiento; siendo ésta prometedora, pero no ha sido ampliamente estudiada.¹¹

La quimioterapia metronómica oral consiste en dosis más bajas y con mayor frecuencia que la quimioterapia sistémica, siendo de ésta manera mejor tolerada, reduciendo la necesidad de manejo del dolor y mejorando la calidad de vida.¹⁰ Esta terapia cuenta con diferentes mecanismos, de tipo antiangiogénico, inmunomodulador y citotóxico directo.¹⁰ El rol antiangiogénico permite evitar el rebote vascular, nuevo crecimiento vascular rápido que pueda conducir a un crecimiento tumoral durante los descansos de terapia, inhibición selectiva de la proliferación y / o la inducción de la apoptosis de las células endoteliales activadas, inhibición selectiva de su migración, el aumento en la expresión del inhibidor de angiogénesis endógeno trombospondina-1, y la disminución sostenida de los niveles y viabilidad de las células progenitoras endoteliales derivadas de médula ósea.⁶ Además, tiene efecto inmunomodulador a través de agotamiento de células-T reguladoras, la activación de las células NK y células T, y la promoción de la activación de células dendríticas. Finalmente, su efecto citotóxico está ligado directamente a su mecanismo conocido de quimioterapia. Así, la quimioterapia metronómica se considera ahora como una forma de quimioterapia con múltiples blancos de tratamiento.^{9,10,12}

Dentro de las limitaciones de este estudio, es importante resaltar el diseño de tipo retrospectivo y el número limitado de casos. Sin embargo, el seguimiento de los pacientes en el presente estudio

Tabla 1. Características de los pacientes con diagnóstico de sarcomas avanzados o recidivantes tratados con quimioterapia metronómica.

ID	Sexo	Edad	Diagnóstico	Indicación QT metronómica	Nº de líneas de QT previa	Duración de QT metronómica	Toxicidad	Estado funcional (Lansky)	SG ^c	SLP ^c	Respuesta	Status
1	M	16	Osteosarcoma	Metástasis ^a	3	1 año	Hematológica II ^o	90	28	28	CR	VSE
2	M	15	Osteosarcoma	Metástasis ^a	2	1 año	No	90	14	14	CR	VCE
3	M	14	Osteosarcoma	Metástasis, recidiva 1 vez ^a	3	1 año	Hematológica IV ^o	100	25	25	CR	VSE
4	F	12	Osteosarcoma	Metástasis, recidiva 1 vez ^a	2	1 año	Hematológica II ^o	100	25	25	CR	VSE
5	F	13	Osteosarcoma	Metástasis ^a	2	6 meses	No	100	26	26	CR	VSE
6	F	11	Osteosarcoma	Metástasis, recidiva 2 veces ^a	2	1 año	Hematológica II ^o	100	16	12	RP	VCE
7	M	11	Osteosarcoma	Metástasis, recidiva 2 veces ^a	2	11 meses	Cistitis hemorrágica	100	12	11	PE	F
8	M	16	Osteosarcoma	Metástasis, recidiva 2 veces ^a	1	1 año	No	90	50	50	CR	VSE
9	F	12	Rabdomiosarcoma	Metástasis, recidiva 2 veces ^a	3	2 años	No	100	23	23	CR	VCE
10	M	17	Rabdomiosarcoma	Metástasis, recidiva 3 veces ^a	4	1 año	Hematológica II ^o	100	19	19	CR	VSE
11	M	1	Rabdomiosarcoma	Metástasis, recidiva 2 veces ^b	3	1 año	Hematológica IV ^o	100	34	34	CR	VSE
12	M	2	Rabdomiosarcoma	Metástasis ^a	1	6 meses	No	100	6	6	CR	VSE

^a En remisión al inicio del estudio; ^b En respuesta parcial al inicio del estudio; ^c Meses desde el inicio de la quimioterapia metronómica
VCE, vivo con enfermedad; VSE, vivo con enfermedad; F, fallecido por enfermedad; CR, respuesta completa; PE, progresión de enfermedad; RP, respuesta parcial.

fue mayor que en otras series y adicionalmente, se pudo corroborar la excelente tolerancia de la terapia, ya que ninguno de nuestros pacientes presentó toxicidad severa; lo cual coincide con otras series.^{14,15}

CONCLUSIONES

Aún falta una mayor investigación de los mecanismos de acción de la quimioterapia metronómica. Los estudios preclínicos y la experiencia clínica sientan las bases para establecer a la quimioterapia metronómica como una nueva modalidad de tratamiento en oncología, donde esta podría tener un papel principal o constituir una modalidad complementaria a la convencional quimioterapia de dosis máxima tolerada, en virtud de sus dos efectos antitumorales probadas y su perfil de toxicidad más baja. Es necesario la selección cuidadosa de los pacientes para iniciar este manejo. Se recomienda validar los presentes hallazgos en estudios amplios multicéntricos.

BIBLIOGRAFÍA

- Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The epidemiology of sarcoma. *Clin Sarcoma Res.* 2012;2:14.
- Vasquez L, Tarrillo F, Oscanoa M, Maza I, Geronimo J, Paredes G, et al. Analysis of Prognostic Factors in High-Grade Osteosarcoma of the Extremities in Children: A 15-Year Single-Institution Experience. *Front Oncol.* 2016;6:22.
- Lim SM, Yoo CJ, Han JW, Cho YJ, Kim SH, Ahn JB, et al. Incidence and survival of pediatric soft tissue sarcomas: comparison between adults and children. *Cancer Res Treat.* 2015;47:9-17.
- Oberlin O, Rey A, Lyden E, Bisogno G, Stevens MC, Meyer WH, et al. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from united States and european cooperative groups. *J Clin Oncol.* 2008;26:2384-9.
- Isakoff M, Bielack S, Meltzer P, Gorlick R. Osteosarcoma: current treatment and a collaborative pathway to success. *J Clin Oncol.* 2015;33:3029-35.
- Smeland S, Whelan J, Bielack SS, Marina N, Jovic G, Butterfass-Bahloul T, et al. Event-free survival and overall survival in 2 253 patients with osteosarcoma registered to EURAMOS -1. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 10512)
- Survival rates for rhabdomyosarcoma by risk group. American Cancer Society 2014. Disponible en: <http://www.cancer.org/cancer/rhabdomyosarcoma/detailedguide/rhabdomyosarcoma-staging-survival-rates> (último acceso 5 Mayo 2016)
- Leary SE, Wozniak AW, Billups CA, Wu J, McPherson V, Neel MD, et al. Survival of pediatric patients after relapsed osteosarcoma: the st. Jude children's research hospital experience. *Cancer.* 2013;119:2645-53
- André N, Carré M, Pasquier E. Metronomics: towards personalized chemotherapy?. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11:413-31.
- Porkholm M, Toiviainen-Salo S, Seuri R, Lönnqvist T, Vepsäläinen K, Saarinen-Pihkala UM, et al. Metronomic therapy can increase quality of life during paediatric palliative cancer care, but careful patient selection is essential. *Acta Paediatr.* 2016;105:946-51.
- Malik PS, Raina V, André N. Metronomics as maintenance treatment in oncology : time for chemo-switch. *Front Oncol.* 2014;4:76.
- Heng MA, Padovani L, Dory-Lautrec P, Gentet JC, Verschuur A, Pasquier E, et al. Can metronomic maintenance with weekly vinblastine prevent early relapse/ progression after bevacizumab-irinotecan in children with low-grade glioma?. *Cancer Med.* 2016;5:1542-5.
- Loven D, Hasnis E, Bertolini F, Shaked Y. Low-dose metronomic chemotherapy: from past experience to new paradigms in the treatment of cancer. *Drug Discov Today.* 2013;18:193-201.
- Bouche G, André N, Banavali S, Berthold F, Berruti A, Bocci G, et al. Lessons from the Fourth Metronomic and Anti-angiogenic Therapy
- Meeting. *Ecancermedicalscience.* 2014 Sep 9;8:463.
- Simkens LH, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers GJ, Loosveld OJ, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the dutch colorectal cancer group. *Lancet.* 2015 May 9;385:1843-52.
- Klingebl T, Boos J, Beske F, Hallmen E, Int-Veen C, Dantonello T, et al. Treatment of children with Soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy: report of the HD CWS-96 trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:739-45.
- Bocci G, Giulio F. *Metronomic Chemotherapy.* London: Springer;2014.
- Minard V, Ichante J, Nguyen L, Paci A, Orbach D, Bergeron C. Phase II study of vinorelbine and continuous low doses cyclophosphamide in children and young adults with a relapsed or refractory malignant solid tumour: Good tolerance profile and efficacy in rhabdomyosarcoma – A report from the Société Française des Cancéres et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE). *European Journal of Cancer.* 2012; 48:2409–2416
- Driedra L. *Drug Information Handbook for Oncology.* 13th Edition. Hudson-Ohio: Wolters Kluwer; 2015.

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 científica de investigaciones originales, temas de revisión, casos clínicos y otros artículos de naturaleza científica orientada a la oncología.

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

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

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

1. RESPONSABILIDAD DE LOS AUTORES

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

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

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

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

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

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

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

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

2. AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN

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

3. ACEPTACIÓN DE LOS MANUSCRITOS:

Para que un artículo sea publicado en *Carcinos*

debe ser aprobado por dos revisores.

4. PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

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

El manuscrito debe tener la siguiente estructura:

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

Título: Considerar un título breve e informativo,

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

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

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

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

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

Agradecimientos: Indicar que personas contribuyeron con la realización del estudio

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

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

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

4.2. Resumen:

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

4.3. Introducción:

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

4.4. Métodos:

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

4.5. Resultados:

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

4.6. Discusión:

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

4.7. Referencias:

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

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

5.- CATEGORÍAS DE LOS MANUSCRITOS:

Editorial:

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

Artículos originales:

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

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

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

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

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

Reporte de casos:

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

Original breve:

Son trabajos originales que corresponden a reportes preliminares o resultados de algún análisis. No debe exceder de más de 1000 palabras. Puede contar con un máximo de 5 tablas o figuras.

Artículos de Revisión:

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

Correspondencia:

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

Erratum:

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

6.- ENVÍO DE LOS MANUSCRITOS:

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

Únicos con
250 especialistas
con más de
13 mil vidas
salvadas



ncosalud

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.