

# Carcinos

*Revista de Investigación Oncológica*

*Volumen 6, Número 1, Marzo 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. Franco Doimi García  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Ricardo Fujita Alarcón  
Universidad San Martín de Porres.

Dr. Carlos Morante Deza  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Dr. Luis Pinillos Ashton  
Radioncología.

Dr. Fernando Suazo Casanova  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Carlos Vigil Rojas  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Mayer Zaharia  
Radioncología

Dr. Luis Mas López  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Dr. Alfredo Moscol Ledesma  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Dr. José Sullón Olaya  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Gustavo Sarria  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Silvia Neciosuop  
Oncosalud—AUNA.

Dr. María Berenguel  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Richard Dyer  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Jorge Guerrero  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Frank Young  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Jaime Ponce  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Fernando Salas  
Oncosalud—AUNA.

Lic. Maricarmen Alfaro  
Oncosalud—AUNA.

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

## **Declaración:**

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

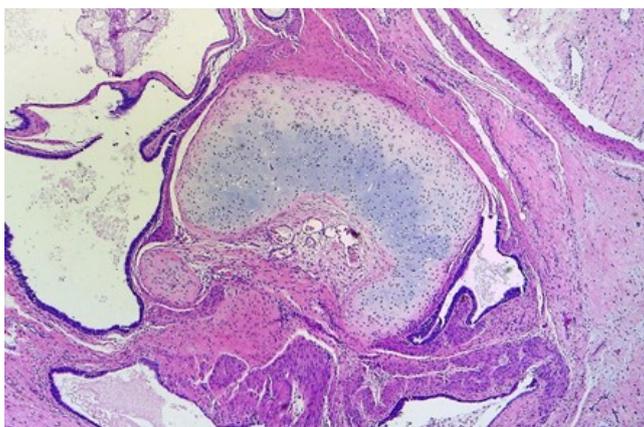
Oncosalud no se hace responsable por las opiniones vertidas por los autores en los artículos publicados.

Lo 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 1, Volumen 6, Marzo 2016**



**Imagen de la portada:** Teratoma maduro. Se observan los elementos derivados de las capas germinativas; área condroide (centro), filete nervioso (izquierda), fragmento de musculo liso (abajo) y múltiples áreas glandulares (periferia) (*ver reporte de caso de Valencia 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](mailto:carcinos@oncosalud.com.pe)

Tiraje: 1500 ejemplares

Impreso por CIMAGRAF

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

Marzo 2016

**oncosalud**  
auna

# Contenido

## Editorial Páginas

*Aguilar A.* Métodos no invasivos en el diagnóstico temprano del cáncer .....1

## Artículos Originales

*Alcarraz C, et al.* Características patológicas y factores pronósticos en melanoma cutáneo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2009 - 2011 .....3

*Mallma V, et al.* Influencia del tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante en el desenlace clínico en el cáncer de mama triple negativo .....13

*Fuentes H, et al.* Cáncer de mama en varones: reporte de 33 casos, análisis retrospectivo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2000-2009.....22

## Reportes de casos

*Talledo O, et al.* Enfermedad Arterial Inducida por Radiación: Reporte de Caso.....31

*Valencia F, et al.* Síndrome de Teratoma en Crecimiento: Reporte de Caso.....35

## Temas de revisión

*Buleje J, et al.* Ácidos nucleicos tumorales circulantes en plasma como nuevo método no invasivo para detección y monitoreo de cáncer.....39

## **Métodos no invasivos en el diagnóstico temprano del cáncer**

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

Una de las áreas que más preocupación ha causado a la ciencia médica a través del tiempo es la posibilidad de diagnosticar las enfermedades en la forma más rápida, precoz y efectiva posible.

En el cáncer en particular esta disciplina se conoce mejor en todos lados como *screening* y tiene ciertas implicancias que van desde el hallar la enfermedad en personas que no tienen síntomas hasta la creación y desarrollo de programas de control periódico supervisados y/o ejecutados por médicos, con las subsiguientes ventajas de diagnosticar la enfermedad en sus etapas iniciales y lograr tratamientos con intención curativa.

Sin duda el éxito de esta disciplina está basada en el conocimiento amplio de la historia natural de la enfermedad y más recientemente de la biología molecular, pero resulta que no todos los cánceres son iguales y muchos de ellos suelen no dar síntomas sino hasta cuando están en etapas avanzadas, todo lo cual hace más complicado el tema y en la actualidad sólo tenemos unas pocas condiciones neoplásicas malignas para las cuales ha sido posible desarrollar métodos efectivos para *screening*.

Dentro de todas estas tentativas hay distintos métodos, entre los que se incluyen, examen físico, exámenes de laboratorio, imágenes y análisis genéticos y todo ello con un denominador común, el de detectar a la mayor cantidad de personas con un determinado tipo de cáncer.

Existen muchas técnicas desde las más simples a las más sofisticadas, pero las neoplasias que mejor se han prestado para este tipo de sondeo son las del tracto digestivo. Así podríamos mencionar a la tinción con azul de toluidina y la proteómica salival<sup>1</sup> que nos permiten detectar con mucha anticipación la presencia de carcinoma de células escamosas de la cavidad oral; el thevenon en heces, la cápsula endoscópica y la detección de cambios adquiridos

en el DNA de las células neoplásicas exfoliadas en las heces, que han ganado mucho terreno en la aceptación de los personas que se someten a despistaje de tumores malignos colorectales.

Es preciso anotar que el método que se está desarrollando aceleradamente y que inclusive tiene ya varios productos en el mercado es la biopsia líquida y que muy probablemente tenga a muy corto plazo un rol estelar en el despistaje de neoplasias de alta prevalencia en la población mundial como cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon y cáncer de pulmón.

También nos estamos valiendo de biomarcadores para urgir en los inicios más tempranos del cáncer. Es interesante saber por ejemplo que investigadores del *Agency for Science, Technology and Research (A\*STAR)*, del *Bioprocessing Technology Institute* y de *National University of Singapore* han desarrollado un algoritmo y una tecnología de detección de miRNA y que puede medir cientos de esas diminutas moléculas a partir de unas pocas gotas de sangre con extraordinaria precisión, sensibilidad y velocidad. Ellos están actualmente trabajando con el *Singapore Gastric Cancer Consortium* y con A\*STAR para desarrollar un test que detecte cáncer gástrico antes que aparezcan los primeros síntomas.<sup>2</sup>

Resulta muy gratificante para nosotros publicar en este número de *Carcinos*, el excelente artículo de revisión "Ácidos nucleicos tumorales circulantes en plasma como nuevo método no invasivo para detección y monitoreo del cáncer" del Dr. José Buleje, en el que no solo se nos demuestra que la biopsia líquida es un método no invasivo, seguro y eficaz para la detección precoz del cáncer sino que además nos puede ser útil para la detección temprana de las recurrencias y monitorear las respuestas a tratamiento.

Por otro lado, es lógico pensar que los despistajes

masivos basados en la población sean un método eficaz para controlar el cáncer , al menos así parece, pero sin embargo los resultados de estos programas no siempre son los esperados y por ello es que vienen surgiendo propuestas de nuevos métodos de *screening* y muchos de ellos están basados en los nuevos conocimientos de la biología de la célula tumoral y el reto que tienen para su éxito es que sean no invasivos, de alta sensibilidad, económicos y de rápida aceptación por los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mehrota R, Gupta DK. Exciting new advance in oral cancer diagnosis: avenues to early detection. *Head Neck Oncol.* 2011; 3:33.
2. Asia Research News 2015: Building molecules with atomic precision. page 19. Disponible en: [http://issuu.com/asiaresearchnews/docs/search\\_news\\_2015](http://issuu.com/asiaresearchnews/docs/search_news_2015)



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

## **Características patológicas y factores pronósticos en melanoma cutáneo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2009 - 2011**

Pathological features and prognostic factors in cutaneous melanoma at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas during 2009 - 2011

**Cindy Alcarráz<sup>1</sup>, Zaida Morante<sup>1</sup>, Luis Mas<sup>1</sup>, Silvia Neciosup<sup>1</sup>, Gabriela Calderón<sup>2</sup>, Julio Abugattas<sup>2</sup>, Raúl Mantilla<sup>3</sup>, Henry Gómez<sup>1</sup>.**

1. Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

2. Departamento de Cirugía en mama y tejidos blandos, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

3. Departamento de Educación, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

### **RESUMEN**

**Introducción:** El melanoma maligno a pesar su baja tasa de incidencia en nuestro país es una de las neoplasias más agresivas. El objetivo de este estudio es determinar las características patológicas y la supervivencia global (SG) de los pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo maligno en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). **Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de melanoma maligno entre los años 2009 al 2011 en el INEN. Se describieron características clinicopatológicas y SG total y por subgrupos. **Resultados:** En total 488 pacientes fueron diagnosticados con melanoma maligno, la mediana de edad fue 63 años (rango:8-96); 404 pacientes presentaron melanoma cutáneo (83%); 34, melanoma mucoso (7%); 23, melanoma ocular (5%) y en 27, la localización primaria fue indeterminada (5%). De los casos con melanoma cutáneo, 236 lo presentaron en los miembros inferiores (58,4%), 86 en cabeza y cuello (21,6%), 44 en miembros superiores (10,9%) y 38 a nivel de tronco (9,4%); tuvieron EC I-III 240 (77,2%) y EC IV 71 pacientes (22,8%). En el análisis univariado los factores de riesgo desfavorables para la SG en pacientes con melanoma cutáneo EC I-III fueron: sexo masculino, edad mayor de 60 años, nivel de profundidad Breslow T3 y T4, compromiso ganglionar, nivel de invasión Clark IV y V y presencia de invasión vascular, perineural y ulceración; en el análisis multivariado, resultaron factores pronósticos independientes la presencia de ulceración y el compromiso ganglionar. **Conclusión:** El compromiso ganglionar y la presencia de ulceración son factores pronósticos independiente de supervivencia en pacientes con melanoma cutáneo EC I-III.

**Palabras clave:** Melanoma, neoplasias cutáneas, características anatomopatológicas, supervivencia.

### **ABSTRACT**

**Background:** Despite the low incidence of malignant melanoma in our country, it is one of the most aggressive tumors. The aim of this study was to determine the pathological features and overall survival (OS) of patients diagnosed with cutaneous malignant melanoma at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). **Methods:** Retrospective study of patients diagnosed with malignant melanoma during 2009 to 2011 at INEN. Clinicopathologic characteristics and OS for the total population and among subgroups were determined. **Results:** 488 patients were diagnosed with malignant melanoma, the median age was 63 [8-96] years; 404 patients had cutaneous melanoma (83%); 34, mucosal melanoma (7%); 23, ocular melanoma (5%) and in 27, the primary location (5%) was undetermined. Cutaneous melanoma were localized on lower limbs in 236 patients (58.4%), 86 on head and neck (21.6%), 44 in the upper limbs (10.9%) and 38 at trunk (9.4%); 240 were clinical stage (CS) I-III (77.2%) and 71 patients were CS IV (22.8%). In the univariate analysis, unfavorable risk factors for overall survival in patients with cutaneous melanoma CS I-III were, male sex, age greater than 60 years, Breslow depth (T3 and T4), lymph node involvement, Clark level of invasion IV and V and the presence of ulceration, vascular and perineural invasion; in multivariate analysis, independent prognostic factors were the presence of ulceration and lymph node involvement. **Conclusion:** Nodal involvement and presence of ulceration are independent prognostic factors for survival in patients with cutaneous melanoma CS I-III.

**Keywords:** Melanoma, Skin neoplasms, anatomopathologic characteristics, survival.

### **Autor para correspondencia:**

Cindy Alcarráz

Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Angamos Este 2520, Surquillo

Lima 34 – Perú

Teléfono: ++511 2016500

Email: cindyalcarraz@gmail.com

Recibido el 10 de Junio de 2015

Aceptado para publicación el 24 de Noviembre de 2015

## INTRODUCCIÓN

El melanoma maligno constituye menos del 2% de los casos de cáncer de piel y es responsable del 80% de las muertes relacionadas a este tipo de cáncer. GLOBOCAN reportó más de 55 000 muertes por melanoma en el año 2012, representando la décima neoplasia más frecuente en países desarrollados.<sup>1,2</sup> Para el año 2015, la Sociedad Americana Contra el Cáncer calcula aproximadamente que 73 870 casos nuevos de melanoma serán diagnosticados (alrededor de 42 670 en hombres y 31 200 en mujeres) y 9940 personas (6640 hombres y 3300 mujeres) morirán a causa del melanoma.<sup>1</sup> Cabe resaltar que la incidencia de melanoma invasivo en Auckland, Nueva Zelanda, es la mayor de todo el mundo y las cifras más bajas se observan en las poblaciones asiáticas: China, India, Japón y Singapur.<sup>3,4</sup> La incidencia de melanoma cutáneo en población hispana es 3,1 en 100 000 personas, según la base de datos de cáncer de los EE.UU, donde los afroamericanos y los hispanos solo representan el 5,4 % y el 3,4% de los casos de melanoma diagnosticados.<sup>4</sup>

En el Perú, el Registro de Cáncer en Lima encontró durante el periodo 1990-1997, 758 casos de melanoma representado el 1,15% del total de las neoplasias registradas y ocupando el vigésimo lugar en frecuencia en dicho periodo,<sup>5</sup> por otro lado, la tasa de incidencia estandarizada por edad de melanoma cutáneo en Lima - Metropolitana durante los años 2004-2005 fue de 2,04.<sup>6</sup> Aunque los datos relacionados a la incidencia, prevalencia, y mortalidad de melanoma son escasos en el Perú, el riesgo de desarrollar melanoma parece estar asociado a características y localización geográfica dentro de la región (condiciones medioambientales).<sup>7</sup>

La sobrevida de los pacientes con melanoma cutáneo es influenciada por diferentes factores, siendo los más importantes el nivel de profundidad (Breslow), la presencia de ulceración, el índice mitótico, el compromiso ganglionar y la metástasis al diagnóstico; de acuerdo al sistema de estadificación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC 2009) se muestran sobrevidas que alcanzan el 90% y 80% a 20 años para los estadios clínicos (EC) I y II A, respectivamente, mientras que para los EC II B en adelante las tasas de sobrevida son menores y el riesgo de recurrencia o muerte es mayor.<sup>8-12</sup>

Debido a la necesidad de conocer el comportamiento de esta enfermedad en el Perú, el presente estudio busca describir las características patológicas de los pacientes con melanoma cutáneo diagnosticados durante los años 2009 al 2011 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y además determinar

factores pronósticos para la supervivencia en la enfermedad localizada.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño y población del estudio

Estudio retrospectivo observacional descriptivo de una cohorte retrospectiva. Se analizaron las historias clínicas de 488 pacientes con diagnóstico de melanoma maligno, brindado por el servicio de epidemiología del INEN. Sólo se incluyó para el análisis aquellos con diagnóstico histopatológico realizado en el INEN entre el 1 de Enero del 2009 y el 31 de Diciembre del 2011.

### Características evaluadas

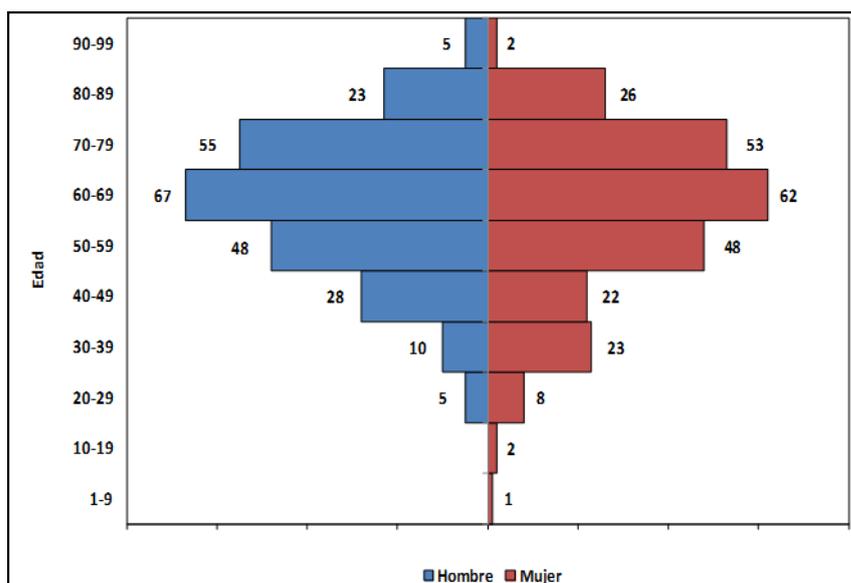
Los datos fueron colectados de las historias clínicas y las características consideradas fueron, de tipo clínicas: Edad, sexo, tipo de melanoma (cutáneo, mucosas y ocular), enfermedad a distancia al diagnóstico, distribución (cabeza y cuello, miembros superiores, miembros inferiores y tronco), estadio clínico, y características anatomopatológicas como: el nivel de profundidad (Breslow), nivel de compromiso ganglionar (según la AJCC 2009), el nivel de invasión de Clark, tipo histológico, tipo celular, diseminación vertical, diseminación radial, la presencia de ulceración, la presencia pigmentación, la presencia infiltrado linfocitario peritumoral e intratumoral, regresión tumoral y el grado de mitosis.

### Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de frecuencias, porcentajes y medidas de resumen. La supervivencia global fue calculada como el tiempo transcurrido en meses desde la fecha de diagnóstico y la fecha de fallecimiento. Las curvas de sobrevida se estimaron con el método de Kaplan Meier y las diferencias de las sobrevidas entre subgrupos se evaluaron con el test log Rank. Los factores pronósticos potenciales fueron analizados en los pacientes con melanoma maligno cutáneo estadios clínicos I-III, de forma multivariada mediante el método de regresión de Cox, con este método se obtuvieron los valores de la razón de riesgo (*Hazard Ratios*) que expresan el riesgo de muerte de cada variable respecto de la categoría de referencia. Se consideró un valor  $p < 0,05$  para diferencias significativas. Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS 19.0 (LEAD Technologies, Chicago, IL, EE UU) y el paquete R ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)).

### Consideraciones éticas

El presente trabajo de investigación es de tipo analítico, retrospectivo y observacional. Este estudio fue aprobado por el Departamento de Investigación del INEN.



**Figura 1.** Pirámide epidemiológica del melanoma maligno en el INEN diagnosticado durante el periodo 2009-2011 indicando el número de pacientes por grupo de edad.

**RESULTADOS**

**Características clínicas:**

Se analizaron 488 pacientes con diagnóstico histopatológico de melanoma maligno durante los años 2009 - 2011, de los cuales 241 fueron varones (49,4%) y 247 mujeres (50,6%), la mediana de edad fue 63 años (rango:8-96). El grupo etario más afectado fue de 50-79 años, representando el 68,2% de la población estudiada (**Figura 1**).

El 83% de los pacientes tuvieron melanoma cutáneo (n=404) representando el 1,3% de todas las neoplasias diagnosticadas durante el periodo de estudio, el 12% presentó melanoma no cutáneo

(n=57) y el 5% de los pacientes debutó la enfermedad como metástasis de primario no conocido (n=27) (**Tabla 1**).

El melanoma extracutáneo afectó principalmente las mucosas en el 60% de los casos (n=34), siendo las localizaciones más frecuentes a nivel anorectal (n=22), vulvar (n=5), cabeza y cuello (n=3), esófago (n=1), vagina (n=1), vejiga (n=1), pene (n=1) y el melanoma extracutáneo a nivel de globo ocular afectó al 40% restante (n=23).

La localización del melanoma cutáneo más frecuente fue a nivel del miembro inferior en 58,4% pacientes (n=236), seguido de la región de cabeza y cuello en 21,3% (n=86), extremidad superior 10,9%

**Tabla 1.** Frecuencia, porcentajes de las características clínicas y sobrevida a los 3 años de los pacientes con melanoma maligno diagnosticados durante el 2009 - 2011 en el INEN.

VARIABLE	N (Eventos)	TASA DE SOBREVIDA	
		3 años	p
%			
<b>Edad (años)</b>			
Menos de 60	195 (82)	50,5	<b>0,006</b>
60 o más	293 (158)	35,1	
<b>Sexo</b>			
Mujeres	247 (121)	46,3	<b>0,002</b>
Varones	241 (119)	34,9	
<b>Localización del primario</b>			
Cutáneo	404 (192)	44,0	<b>0,009</b>
Mucosas	34 (22)	22,0	
Ocular	23 (10)	47,0	
No determinado	27 (0)	-	

**Tabla 2.** Frecuencia, porcentajes de las características patológicas y sobrevida a los 3 años en pacientes con melanoma maligno cutáneo diagnosticados durante el periodo 2009 - 2011 en el INEN.

VARIABLE	n (eventos)	TASA DE SOBREVIDA	
		3 años	P
<b>Localización</b>			
Cabeza y cuello	86 (45)	39,1	0,053
Tronco	38 (14)	49,6	
Miembro inferior	236 (122)	40,2	
Miembro superior	44 (11)	68,5	
<b>Estadios clínicos</b>			
EC I	44 (9)	74,6	0,0001
EC II	117 (49)	63,5	
EC III	79 (58)	26,3	
EC IV	71 (48)	12,7	
No determinado*	93	-	
<b>Compromiso ganglionar</b>			
N0	185 (56)	65,6	0,001
N1	41 (26)	31,8	
N2	39 (19)	32,7	
N3	37 (26)	12,4	
No determinado*	102	-	
<b>Tipo histológico</b>			
Lentiginoso acral	107(45)	57,5	0,089
Nodular	57(26)	45,3	
Extensión superficial	5(0)	-	
Lentigo maligno	3(1)	-	
No determinado*	232	-	
<b>Tipo celular</b>			
Epiteloide	211(87)	46,2	0,628
Mixto	68(30)	44,2	
Fusocelular	42(17)	45,9	
No determinado*	83	-	
<b>Ulceración</b>			
Presente	224(114)	35,4	0,001
Ausente	110(35)	61,8	
No determinado*	70	-	
<b>T (Breslow)</b>			
Tis	1(0)	-	0,002
T1	34(7)	75,1	
T2	47(15)	58,1	
T3	91(39)	54,1	
T4	148(79)	34,6	
No determinado*	83	-	
<b>Niveles de Clark</b>			
I	3(0)	-	0,035
II	18(3)	75,4	
III	30(8)	75,9	
IV	145(70)	47,2	
V	57(31)	40,9	
No determinado*	151	-	
<b>Pigmentación</b>			
Presente	279(122)	45,3	0,653
Ausente	34(11)	53,5	
No determinado*	91	-	
<b>Mitosis</b>			
≥1	307(129)	45,6	0,262
0	16(7)	70,7	
No determinado*	81	-	
<b>Infiltrado linfocitario peritumoral</b>			
Presente	112(48)	44,9	0,202
Ausente	114(42)	52,8	
No determinado*	178	-	

\*, Los datos no se incluyeron para el análisis de supervivencia.

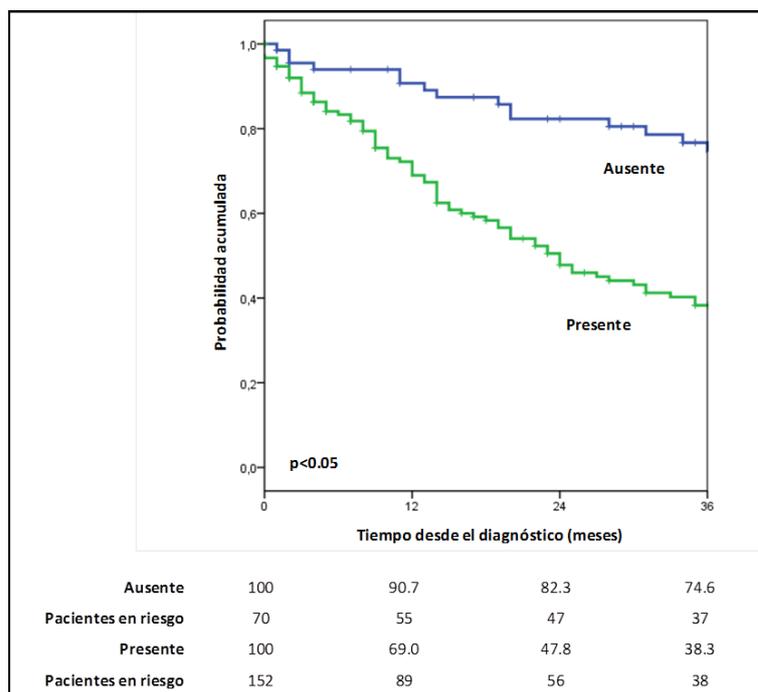
**Tabla 2 (continuación).** Frecuencia, porcentajes de las características patológicas y sobrevida global a los 3 años en pacientes con melanoma maligno cutáneo diagnosticados durante el periodo 2009 - 2011 en el INEN.

VARIABLE	n (eventos)	TASA DE SOBREVIDA		P
		3 años (%)		
<b>Infiltrado linfocitario intratumoral</b>				
presente	118(50)	46,7		0,251
Ausente	113(43)	52,6		
No determinado*	231	-		
<b>Regresión tumoral</b>				
Presente	8(7)	25,0		0,227
Ausente	168(65)	54,7		
No determinado*	228	-		
<b>Diseminación vertical</b>				
Presente	87(41)	46,4		0,293
Ausente	21(8)	30,5		
No determinado*	296	-		
<b>Diseminación radial</b>				
Presente	5(3)	-		
Ausente	77(28)	-		
No determinado*	322	-		
<b>Invasión vascular</b>				
Presente	68(38)	32,6		<b>0,001</b>
Ausente	236(91)	51,6		
No determinado*	100	-		
<b>Invasión perineural</b>				
Presente	59(35)	38,9		<b>0,005</b>
Ausente	238(92)	51,4		
No determinado*	107	-		

\* Los datos no determinados no se incluyeron para el análisis de supervivencia.

**Tabla 3.** Modelos univariado y multivariado de riesgos proporcionales de Cox para sobrevida global en pacientes diagnosticados con melanoma maligno cutáneo solo estadio clínico I, II y III.

Características	No. de eventos	Univariado			Multivariado		
		Hazard ratio	IC del 95%	P	Hazard ratio	IC del 95%	P
<b>Edad, años</b>							
Menos de 60	47	1,00			1,00		
60 o más	80	1,72	1,17-2,51	<b>0,006</b>	1,22	0,70-2,11	0,479
<b>Sexo</b>							
Mujer	62	1,00			1,00		
Hombre	65	1,87	1,29-2,71	<b>0,001</b>	1,51	0,89-2,54	0,121
<b>Ulceración</b>							
Ausente	27	1,00			1,00		
Presente	89	2,77	1,71-4,48	<b>&lt;0,001</b>	2,21	1,12-4,36	<b>0,023</b>
<b>N</b>							
N0	54	1,00			1,00		
N1	23	2,28	1,37-3,79	<b>0,002</b>	1,79	0,83-3,85	0,134
N2	17	2,31	1,32-4,04	<b>0,003</b>	2,37	1,14-4,93	<b>0,021</b>
N3	23	5,33	3,15-9,02	<b>&lt;0,001</b>	6,79	3,15-14,67	<b>&lt;0,001</b>
<b>T</b>							
T1	6	1,00			1,00		
T2	12	2,03	0,74-5,58	0,172	0,94	0,18-4,87	0,942
T3	32	2,51	1,04-6,04	<b>0,040</b>	0,66	0,13-3,44	0,625
T4	71	4,06	1,76-9,38	<b>0,001</b>	0,51	0,09-2,79	0,435
<b>Niveles de Clark</b>							
II-III	9	1,00			1,00		
IV	58	2,54	1,25-5,16	<b>0,010</b>	1,98	0,54-7,28	0,303
V	32	3,61	1,69-7,71	<b>0,001</b>	2,72	0,65-11,44	0,173
<b>Invasión vascular</b>							
Ausente	73	1,00			1,00		
Presente	32	2,28	1,49-3,49	<b>&lt;0,001</b>	1,06	0,43-2,59	0,898
<b>Invasión perineural</b>							
Ausente	75	1,00			1,00		
Presente	30	1,72	1,11-2,67	<b>0,015</b>	0,97	0,40-2,36	0,953



**Figura 2.** Diferencias en la sobrevida según ulceración en pacientes diagnosticados con melanoma maligno cutáneo solo estadio clínico I, II y III.

(n=44) y la región troncal en 9,4% (n=38) pacientes. El 14,1% presentó EC I (n=44); 37,6%, EC II (n=117); 25,4%, EC III (n=79) y el 22,8%, EC IV (n=71).

**Características Anatomopatológicas de los pacientes con melanoma cutáneo:**

En relación al tipo histológico, el 62,2% fueron lentiginoso acral (n=107); 33,1%, fueron nodulares (n=57); 2,9% fueron de extensión superficial (n=5) y el 1,7%, fueron lentigo maligno (n=3). La distribución de los tipos celulares fue: 62,2%, epiteliode (n=211); 21,1%, mixto (n=68) y 14%, fusocelular (n=42).

Respecto al nivel de profundidad el 0,3% presentó estadio T *in situ* (n=1); 10,5%, T1 (n=34); 14,6%, T2 (n=47); 28,3%, T3 (n=91) y 46,1% T4 (n=148); el nivel Clark se distribuyó de la siguiente forma: I, 0,7% (n=3); II, 4,5% (n=18); III, 7,4% (n=30); IV 35,9% (n=145) y V, 14,1% (n=57).

El compromiso ganglionar se presentó de la siguiente forma: el 61,2% N0 (n=185), 13,5% N1 (n=41), 12,9% N2 (n=39), y 12,3% N3 (n=37), el 97% de los ganglios comprometidos fueron de tipo macrometástasis y 3% como micrometástasis.

**Supervivencia global total y en subgrupos:**

La mediana de seguimiento fue de 35 meses. La supervivencia global estimada a 3 años fue de 41,2%. En mujeres fue 46,3% y en hombres 34,9%, siendo

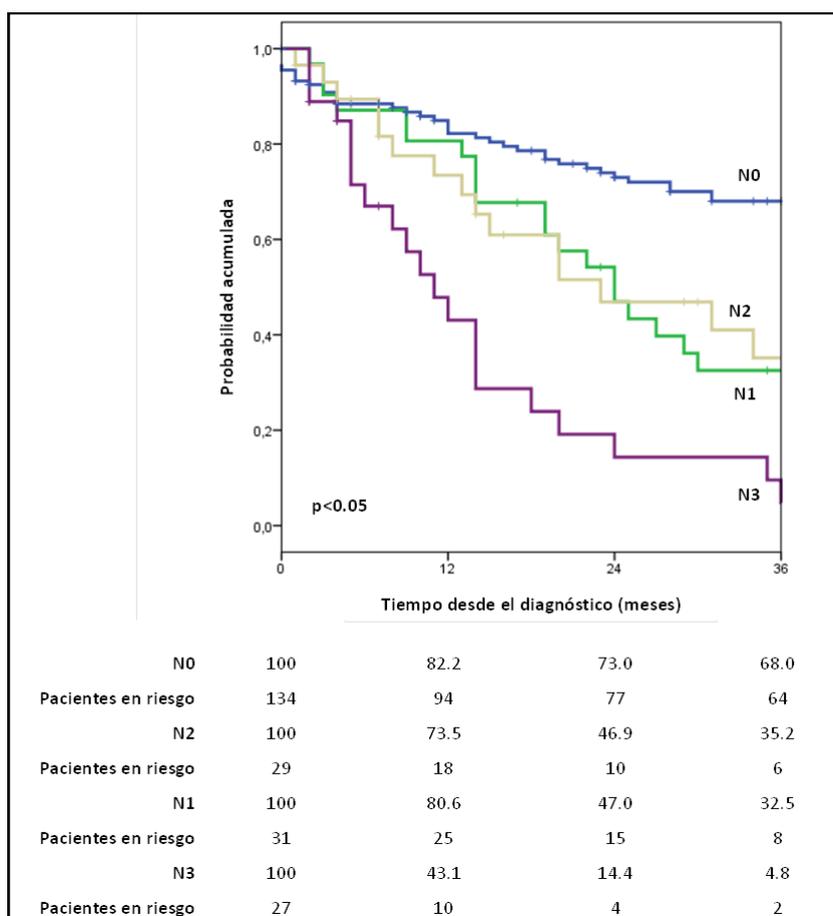
la diferencia significativa (p=0,002). Según su localización, el melanoma cutáneo tuvo una supervivencia a 3 años del 44,0%, el melanoma de mucosas del 22,0% y el melanoma de ubicación ocular de 47,0% (p=0,009).

La supervivencia global a 3 años del melanoma cutáneo de acuerdo al tipo histológico, fue: 57, 5% para el tipo lentiginoso acral y 45,3% para el nodular; según el tipo celular: fusocelular, presentó una SG de 45,9%, el mixto de 44,2% y epiteliode de 46,2%, no existiendo diferencia significativa en la supervivencia para ambas variables.

La supervivencia a los 3 años difirió significativamente según el estadio clínico (EC) fue: I (74,6%), II (63,5%), III (26,3%), IV (12,7%) (p=0,0001) y según el compromiso ganglionar: N0 (65,6%), N1 (31,8%), N2 (32,7%), N3 (12,4%) (p=0,001).

Las características anatomopatológicas significativas en el análisis de supervivencia fueron: T (Nivel de profundidad, Breslow) (p=0,002), nivel de invasión Clark (p=0,035), la presencia de ulceración (p=0,001), invasión vascular (p=0,001) e invasión perineural (p=0,005).

Así también se comparó la supervivencia global de acuerdo a características anatomopatológicas, como: Tipo celular (p=0,628), presencia o ausencia de infiltración peritumoral (p=0,202), infiltración intratumoral (p=0,251), regresión tumoral (p=0,227), mitosis (≥1) (p=0,262), pigmentación (p=0,653),



**Figura 3.** Diferencias en la sobrevida según el compromiso ganglionar (N) en pacientes diagnosticados con melanoma maligno cutáneo sólo estadio clínico I, II y III.

diseminación vertical ( $p=0,293$ ), todas ellas no influenciaron en la sobrevida. En la **Tabla 2** se detalla las sobrevidas a los 3 años para según cada variable de estudio.

Para el análisis de riesgo univariado y multivariado de los pacientes con melanoma cutáneo no se consideraron a los pacientes con los tipos histológicos superficial y lentigo maligno, pacientes con nivel de invasión Clark I, Tis (*in situ*) debido a la escasa cantidad de casos y así también a los pacientes con EC IV, ya que su pronóstico está influenciado por la presencia de enfermedad metastásica al diagnóstico. En la **Tabla 3** se detalla el resultados del análisis univariado y multivariado de los pacientes con melanoma cutáneo EC I-III.

En el análisis univariado, los pacientes mayores de 60 años tuvieron mayor riesgo de muerte comparado con los menores de 60 años ( $HR=1,72$ , IC 95%: 1,17-2,51); los varones tuvieron mayor riesgo de muerte que las mujeres ( $HR=1,87$ , IC 95%: 1,29-2,71); los que tuvieron T4 ( $HR=4,06$ , IC 95%: 1,76-9,38), T3 ( $HR=2,51$ , IC 95%: 1,04-6,04) tuvieron mayor riesgo de muerte que los que tuvieron T1; los pacientes que tuvieron compromiso ganglionar N3 ( $HR=5,33$ , IC 95%: 3,15-9,02), N2 ( $HR=2,31$ , IC 95%: 1,32-4,04) y N1 ( $HR=2,28$ , IC

95%: 1,37-3,79) tuvieron mayor riesgo de muerte que los pacientes sin compromiso ganglionar; con respecto a las características anatomopatológicas se observó que los pacientes con presencia de ulceración tuvieron mayor riesgo de muerte ( $HR=2,77$ , IC 95%: 1,71-4,48): los que tuvieron nivel de invasión Clark V ( $HR=3,61$ , IC 95%: 1,69-7,71), Clark IV ( $HR=2,54$ , IC 95%: 1,25-5,16) tuvieron mayor riesgo de muerte que aquellos con Clark II-III; los que tuvieron presencia de invasión vascular ( $HR=2,28$ , IC 95%: 1,49-3,49) y perineural ( $HR=1,72$ , IC 95%: 1,11-2,67) tuvieron mayor riesgo de muerte.

En el análisis multivariado, las variables pronósticas fueron la presencia de ulceración ( $HR=2,21$ , IC 95%: 1,12-4,36) y el compromiso ganglionar N3 ( $HR=6,79$ , IC 95%: 3,15-14,67) y N2 ( $HR=6,79$ , IC 95%: 3,15-14,67) que los pacientes sin compromiso ganglionar (**Figuras 2 y 3**).

## DISCUSIÓN

El melanoma maligno cutáneo es una neoplasia con incidencia en incremento en el mundo. Nuestro estudio ha reportado un mayor número de casos en un periodo de estudio más corto, comparado a estudios previos realizados en nuestro país. Los

varones mostraron tener peor pronóstico que las mujeres. Este hallazgo también se observó en una serie de casos de Italia que reunió 3900 casos de melanoma cutáneo donde las mujeres presentaron 34% menos riesgo de muerte que los varones.<sup>13</sup> Datos similares se reportaron en un estudio realizado en pacientes con melanoma cutáneo EC III y IV que reunió pacientes de 3 series europeas, donde se halló una sobrevida global significativamente mayor en pacientes mujeres independientemente de características clínicas e histopatológicas,<sup>14</sup> sin embargo, aún no se puede confirmar si existe algún rol protector en el sexo femenino.<sup>13</sup>

Las edades más afectadas osciló entre los 60 - 70 años, lo cual concuerda con lo descrito por otros autores, quienes sugieren que los factores que causan melanoma requieren un largo periodo de latencia y esto se expresaría después de la tercera década de vida.<sup>15</sup> Así también se observó que los mayores de 60 años presentaron peor pronóstico; en ese sentido, el estudio peruano de Gutiérrez *et al.* (2007) también encontró la misma tendencia, observando que los pacientes de entre 55 a 59 años presentaban menor incidencia de esta neoplasia y los pacientes mayores de 60 años tuvieron peor pronóstico.<sup>16</sup>

Independientemente del tipo de melanoma, más de la tercera parte de los pacientes presentó enfermedad metastásica al diagnóstico, siendo la ubicación en más de la mitad de ellos a nivel no visceral (piel, subcutáneo y linfáticos no regionales). El Instituto de Oncología de Estambul publicó un estudio sobre el comportamiento de melanoma metastásico. En 214 pacientes diagnosticados de melanoma durante los años 1997-2009, el 31% presentó enfermedad metastásica al diagnóstico.<sup>17</sup> Nuestro estudio a pesar de un tiempo menor de revisión reunió mayor número de pacientes y la tasa de enfermedad metastásica alcanzó el 40% lo cual puede estar en relación a la localización geográfica de nuestro país.

Encontramos que el melanoma a nivel cutáneo es el más frecuente, representando el 1,3% de todas neoplasias diagnosticadas durante los años 2009-2011 en el INEN, porcentaje mayor al reportado en un estudio previo realizado en el INEN en 1990-1997, donde el melanoma cutáneo representó el 1,15% de las neoplasias diagnosticadas.<sup>18</sup> En un porcentaje similar al encontrado en un estudio posterior, también realizado en el INEN, durante 2000-2004, donde el melanoma maligno en general representó el 1,4 % de todas las neoplasias diagnosticadas durante ese periodo.<sup>16</sup>

Así también se hallaron casos de melanoma a nivel ocular y a nivel de mucosas representando el 6% y 4% de la población estudiada, porcentajes mayores

al estudio del Hospital Rhode Island que incluyó entre 1988 y 2010, 7069 pacientes con melanoma ocular y 2755 pacientes con melanoma de mucosas representando el 3% y 1,1% de toda población estudiada, mostrando tasas de sobrevida a 5 años para el melanoma ocular del 78% y de mucosas del 34%, mientras que para el melanoma cutáneo fue 89%,<sup>19</sup> porcentajes mayores a las supervivencias estimadas en nuestro estudio, para estos grupos de pacientes; por otro lado, el mayor porcentaje de melanomas extra cutáneos podría correlacionarse a una mayor cantidad de mutaciones específicas en nuestra población.

En cuanto a la localización corporal del melanoma cutáneo, este ocurrió ponderantemente a nivel del miembro inferior, similar a lo hallado en dos trabajos previos realizados en el INEN que evaluó los periodos 2000 - 2004 y entre los años 1990 - 1997, donde el pie fue la localización más frecuente; ello estaría en relación a una mayor cantidad de melanomas de tipo lentiginoso acral. Estudios previos mostraron al melanoma de tipo nodular como el más frecuente seguido del tipo lentiginoso acral, los cuales se presentan en menor porcentaje en poblaciones Norteamericanas y Europeas. Sin embargo, en países de Latino América se ha reportado que el número de casos de melanoma lentiginoso acral es más alto de lo que podría esperarse, debido al elevado porcentaje de población indígena ancestral.<sup>5</sup> Si bien es cierto el tipo melanoma no fue un factor influyente en la sobrevida en nuestro estudio, previamente Cajaleon *et al.* mostraron que los subtipos nodular y lentiginoso acral estuvo asociado a menor sobrevida.<sup>18</sup>

De acuerdo a la última versión de la AJCC la supervivencia global (SG) disminuye conforme aumenta el estadio clínico, para los estadios clínicos I y II la SG a los 5 años fluctúa entre 53% a 97% para un T1a N0 M0 hasta T4b N0 M0 y para el estadio clínico III fluctúa entre un 39 -70% (dependiendo del compromiso ganglionar) y nosotros encontramos una sobrevida global a 3 años para los EC I y II en 74,6% y 63,5% y para los EC III 26,3%, porcentajes menores a los hallados por la AJCC 2009,<sup>12</sup> debemos tener en cuenta para la interpretación de estos datos que los pacientes han recibido manejos diferentes, pudiendo influenciar en la evolución final de los pacientes.

Los factores patológicos que demostraron influenciar en la supervivencia en pacientes con melanoma cutáneo fueron: el T (Breslow), el compromiso ganglionar, nivel de invasión Clark, presencia de ulceración, la presencia de invasión vascular y la presencia de invasión perineural, en relación a ello numerosos estudios han demostrado que la presencia de ulceración tiene impacto negativo en la supervivencia.<sup>8,20,21</sup> El compromiso

vascular también se ha asociado con menor sobrevida, Kashani-Sabet (2002) mostró que el compromiso vascular en cualquier grado disminuye la sobrevida global significativamente incrementando la posibilidad de recurrencia, compromiso ganglionar y metástasis a distancia. Interesantemente, se encontró que los que presentan este factor tienen 1,47 veces más riesgo de muerte (OR 2,47), este riesgo es mayor al generado por el Breslow (OR 1,08), índice mitótico (OR 1,06), ulceración (OR 1,47) o microsatelitosis (OR 1,54).<sup>22</sup>

El compromiso perineural, aunque reportado en pocas series, se asocia a una alta tasa de recurrencia especialmente en pacientes con melanoma lentiginoso acral y lentigo maligno.<sup>23</sup> En nuestro estudio el índice mitótico mayor o igual no influyó en la sobrevida, sin embargo es reconocido como un factor adverso de sobrevida. Thompson *et al.* encontró que un alto índice mitótico se asoció a una pobre supervivencia y mostró ser un factor independiente de sobrevida mayor al grado de profundidad (Breslow).<sup>11</sup>

Si bien los factores antes señalados, mostraron significancia en el análisis univariado, sólo la presencia de ulceración y la presencia de compromiso ganglionar resultaron factores pronósticos independientes para la supervivencia en nuestros pacientes. Debemos tener en cuenta para la interpretación de estos resultados, el potencial sesgo de información de los reportes anatomopatológicos de los pacientes con melanoma cutáneo durante el periodo de estudio.

Definitivamente el comportamiento de melanoma maligno cutáneo en nuestra población presenta diferencias importantes en su presentación clínica y características anatomopatológicas, pudiendo influenciar en su supervivencia global, por lo que se hace necesario estudios adicionales para el entendimiento y abordaje de esta patología en nuestra población. Hemos intentado determinar los factores que han demostrado influenciar la supervivencia global de pacientes peruanos, siendo los factores pronósticos más importantes el compromiso ganglionar y la presencia de ulceración.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer.Net Editorial Board. 2012 Jun 2012, nd. Melanoma – Statistics, National Comprehensive cancer network. [cited 2015 Jun 3]. Available from: <http://www.cancer.net/cancer-types/melanoma/statistics>.
2. International agency for research on cancer (IARC). Globocan 2012: estimated cancer incidence mortality and prevalence worldwide in 2012 Lyon CEDEX 08, France 2012 [cited 2015 Jun 3]. Available from: [http://globocan.iarc.fr/pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/pages/fact_sheets_population.aspx).
3. Leitner RMC. Epidemiología del melanoma cutáneo. *Rev Argentina Dermatol.* 2006; 87: 86-97
4. Desmond RA, Soong SJ. Epidemiology of malignant melanoma. *Surg Clin N Am.* 2003; 83: 1-29.
5. Solidorio A. Cáncer en el siglo XXI. *Acta Med Per.* 2006; 23:112-8.
6. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Volumen IV: Estudio de Incidencia y Mortalidad 2004-2005. Lima: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; 2013.
7. Schmerling RA, Loria D, Cinat G, Ramos WE, Cardona AF, Sánchez JL, et al. Cutaneous melanoma in Latin America: the need for more data. *Rev Panam Salud Publica.* 2011;30:431-8.
8. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol.* 2001; 19:3622–34.
9. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, et al. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin.* 2004; 54:131–49.
10. Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF, et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer.* 2003; 97:1488–98.
11. Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, et al. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: An analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging Database. *J Clin Oncol.* 2011; 29:2199–205.
12. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 6199-206.
13. Crocetti E1, Fancelli L, Manneschi G, Caldarella A, Pimpinelli N, Chiarugi A, et al. Melanoma survival: sex does matter, but we do not know how. *Eur J Cancer Prev.* 2015
14. Joosse A, Collette S, Suciú S, Nijsten T, Patel PM, Keilholz U, et al. Sex is an independent prognostic indicator for survival and relapse/progression-free survival in metastasized stage III to IV melanoma: A pooled analysis of five European organisations for research and treatment of cancer randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2013 Jun 20;31(18):2337-46.
15. Rodríguez-Barboza Rosa, Díaz-Plasencia Juan. Niveles de Clark, recurrencia, y sobrevida en melanoma maligno cutáneo. *Dermatol.peru.* 2002; 12(3): 183-188.
16. Gutiérrez C, Alarcón E, Valle R, Calderón G. Epidemiología del melanoma maligno en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú, 2000-2004. *Folia dermatol. Peru.* 2007; 18:23-27.
17. Tas F. Metastatic Behavior in Melanoma: Timing, Pattern, Survival, and Influencing Factors. *Journal of Oncology.* 2012. 1-9.
18. Cajaleon H, Chumpitaz V, Dávila C, Escalante G, Huachaca C, Gutiérrez C. Supervivencia en pacientes afectados por melanoma maligno en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. *Folia dermatol. Peru.* 2005; 16:9-14
19. Bishop KD, Olszewski AJ. Epidemiology and survival outcomes of ocular and mucosal melanomas: A population-based analysis. *Int J Cancer.* 2014;134:2961-71.
20. Soong SJ, Harrison RA, McCarthy WH, Urist MM, Balch CM. Factors affecting survival following local, regional, or distant recurrence from localized melanoma. *J Surg Oncol.* 1998;67:228-33.
21. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic

factors in metastatic melanoma: A pooled Analysis of eastern cooperative oncology group trials. *J Clin Oncol.* 2000;18:3782-93.

22.Kashani-Sabet M, Sagebiel RW, Ferreira CM, Nosrati M, Miller JR 3rd. Tumor vascularity in the prognostic assessment of primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2002;20:1826-31.

23.Ivan D, Prieto VG. An Update on Reporting Histopathologic Prognostic Factors in Melanoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135:825-9.

**Declaración de conflictos de intereses:**

HG, LM y SN son miembros del comité editorial 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/>

## Influencia del tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante en el desenlace clínico en el cáncer de mama triple negativo

Influence of starting time of adjuvant chemotherapy in the clinical outcome in triple negative breast cancer

Víctor Mallma<sup>1</sup>, Karin Veliz<sup>2</sup>, Daniel Enriquez<sup>1</sup>, Julio Abugattas<sup>3</sup>, Luis Mas<sup>1</sup>, Silvia Neciosup<sup>1</sup>, Henry Gómez<sup>1</sup>

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

2, Departamento de Medicina, Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas, Huancayo-Perú

3, Departamento de Cirugía en Mama y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima-Perú

### RESUMEN

**Introducción:** El momento óptimo para el inicio de la quimioterapia adyuvante (QTA) en mujeres con cáncer de mama se desconoce. Existe evidencia que el retraso en la quimioterapia en fenotipos agresivos como el triple negativo tiene impacto negativo en la sobrevida. Se evaluó la asociación entre el tiempo de inicio de la QTA y la sobrevida en mujeres con cáncer de mama triple negativo (CMTN), según el compromiso ganglionar. **Métodos:** Se evaluaron mujeres con CMTN, tratadas en el INEN (Lima-Perú), entre febrero del 2002 y mayo del 2008. Las pacientes fueron categorizadas de acuerdo al tiempo (en días) desde la cirugía definitiva hasta la quimioterapia adyuvante y se compararon los resultados de sobrevida global (SG) y sobrevida libre de recurrencia. **Resultados:** De 123 pacientes, 59 recibieron quimioterapia  $\leq 30$  días de la cirugía (48,0%), 49 entre los 30 a 60 días (39,8%) y 15 más allá de los 60 días después de la cirugía. La tasa de SG a los 5 años fue 77,6%, 61,8% y 46,7% entre los pacientes que recibieron quimioterapia  $\leq 30$ , 30 a 60 días y  $> 60$  días después de la cirugía, respectivamente ( $p=0,033$ ). El riesgo de muerte de las pacientes con tiempos de inicio de QTA  $> 60$  días fue mayor que el de las pacientes con tiempos de inicio de QTA de  $< 30$  días (HR=2,75, IC del 95%, 1,241-6,098,  $p=0,013$ ). En pacientes con ganglios negativos (G-), el riesgo de muerte de las pacientes con tiempos de inicio de QTA  $> 60$  días fue superior que el de las pacientes con tiempos de inicio de QTA  $< 30$  días (HR=6,25; IC del 95%, 1,359-28,178;  $p=0,019$ ); en el grupo de G+ no hubo diferencia. La SG a 5 años en pacientes G-, para tiempo de inicio de QTA de  $< 30$ , 30-60 y  $> 60$  días fue 93,9%, 74,3% y 33,3% respectivamente. **Conclusión:** El inicio temprano a la QTA tiene influencia en la SG en nuestra cohorte y fue particularmente significativo en las pacientes con ganglios negativos. Estos hallazgos sugieren que los pacientes sin compromiso ganglionar tienen mayor beneficio en sobrevida global, de iniciar precozmente la QTA.

**Palabras clave:** Cáncer de mama, Triple negativo, quimioterapia adyuvante.

### ABSTRACT

**Background:** The timely start of adjuvant chemotherapy (ACT) in women with breast cancer is currently unknown. There is evidence that delaying chemotherapy in aggressive phenotypes as triple negative, has a negative impact on survival. The association between the time of starting time of ACT and survival in women with triple negative breast cancer (TNBC) cancer was evaluated, according to the nodal involvement. **Methods:** We evaluated women with TNBC treated at INEN Lima, Peru, between February 2002 and May 2008. Patients were categorized according to the time (in days) from definitive surgery to adjuvant chemotherapy and the results for overall survival (OS) and recurrence-free survival were compared. **Results:** Among 123 patients, 59 (48.0%) received chemotherapy  $\leq 30$  days after surgery, 49 (39.8%) between 30 and 60 days and 15 (12.2%) beyond 60 days. 5-years OS was 77.6%, 61.8% and 46.7% among patients who received chemotherapy  $\leq 30$ , 30-60 days and  $> 60$  days after surgery respectively ( $p=0.033$ ). No association with recurrence-free survival was found. The risk of death for patients with ACT start times  $> 60$  days is higher than the risk of death for patients with ACT start times  $< 30$  days (HR = 2.75, 95% CI, 1241-6098,  $p=0.013$ ). In node-negative patients (N-), the risk of death for patients who start ACT  $> 60$  days after surgery was higher than the risk of death for patients with start times  $< 30$  days (HR = 6.25, 95%, 1359-28178,  $p=0.019$ ), in the N+ group there was no difference. 5 -years OS in N- patients for ACT start time  $< 30$ , 30-60 and  $> 60$  days was 93.9%, 74.3% and 33.3% respectively. **Conclusion:** The early start time to ACT influences the OS in our cohort and was particularly significant in node-negative patients. These findings suggest that patients without lymph node involvement have an improved survival benefit from early start ACT.

**Keywords:** Breast cancer, triple negative, adjuvant chemotherapy.

### Autor para correspondencia:

Víctor Mallma

Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Angamos Este 2520, Surquillo

Lima 34 – Perú

Teléfono: ++511 3235519 / ++51 945583196

Email: victormallmasoto@gmail.com

Recibido el 17 de Noviembre de 2015

Aceptado para publicación el 9 de Diciembre de 2015

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama representa un grupo heterogéneo de enfermedades con características moleculares, biológicas y clínicas diferentes y que ciertos subtipos, como los triples negativos y los Her2 sobre expresados, están asociados con un mayor riesgo de recidiva.<sup>1-5</sup> Diversos estudios han demostrado que la quimioterapia adyuvante (QTA) otorga beneficio en sobrevida y que estos resultados podrían tener un mayor impacto en los subtipos de alto riesgo antes mencionados. El tiempo luego de la cirugía para iniciar la quimioterapia se ha definido de forma arbitraria. Muchos estudios sugieren iniciar el tratamiento precozmente dentro unas pocas semanas, sin embargo, aún no está claro si diferirlo tiene impacto negativo en la sobrevida, principalmente en pacientes con cáncer de mama triple negativo.

Tenemos evidencia actual para pensar que iniciar precozmente el tratamiento adyuvante podría mejorar la sobrevida de los pacientes y su retraso podría incrementar la tasa de recurrencia, principalmente en grupos de alto riesgo.<sup>6</sup> Se ha evidenciado en modelos animales que luego de eliminar el tumor primario, la micrometástasis residual experimenta una fase de crecimiento acelerado debido al incremento de la angiogénesis. Las explicaciones matemáticas de estos aspectos sugieren que cuando se retrasa el inicio de la quimioterapia complementaria luego de la cirugía, aumenta la posibilidad de que surja la enfermedad micrometastásica con un comportamiento quimiorresistente.<sup>7,8</sup>

Todos los estudios retrospectivos que evaluaron la relación entre el tiempo de inicio de la quimioterapia luego de la cirugía y los resultados en sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad, han sido siempre controversiales, puesto que algunos de ellos mostraron un impacto positivo si se iniciaba precozmente el tratamiento y muchos otros no mostraron ningún efecto perjudicial si se retrasaba el inicio del tratamiento de quimioterapia, utilizando datos y rangos de tiempos heterogéneos que no permitía llegar a una conclusión clara.<sup>9,11-15</sup>

Biagy *et al.* reportaron en un meta-análisis que por cada 4 semanas de retraso en el inicio de la quimioterapia hay un 6% de incremento en el riesgo de muerte, Colleoni *et al.* descubrieron que en pacientes premenopáusicas con receptores de estrógeno negativos, el inicio temprano (< a los 20 días) podía mejorar los resultados de sobrevida.<sup>16,11</sup> De Melo *et al.* sugirió que el tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante influye en los resultados de sobrevida global, sobrevida libre de recurrencia local y a distancia de forma significativa en los estadios III y en subtipos agresivos como el CMTN.<sup>6</sup>

En el presente estudio evaluaremos la asociación entre el tiempo de inicio de la QTA y la sobrevida en

CMTN de acuerdo a las características del tumor.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño y población del estudio

Realizamos el análisis retrospectivo de una cohorte de mujeres peruanas mayores de 40 años diagnosticadas de cáncer de mama, con fenotipo triple negativo por inmunohistoquímica definido por la ausencia de expresión de receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR), y HER2, tratadas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Eduardo Cáceres Graziani" (INEN) Lima-Perú, desde febrero del 2002 hasta mayo del 2008.

### Características evaluadas

Se investigaron características relevantes como: edad, tamaño tumoral patológico de acuerdo a la clasificación TNM (T1, T2, T3-T4), estado ganglionar patológico de acuerdo a la clasificación TNM (N1, N2, N3), grado histológico, invasión linfovascular, tipo de cirugía (conservación, mastectomía), número de comorbilidades (0, 1 a 2, 3 a 4, 5 a más) y tipo de quimioterapia adyuvante (basada en antraciclinas o antraciclinas y taxanos).

### Análisis estadístico

Los pacientes fueron categorizadas de acuerdo al tiempo (en días) desde la cirugía definitiva hasta el inicio de la QTA en 3 grupos de acuerdo a los tiempos establecidos en el estudio de De Melo *et al.*: ≤ 30 días, 31 a 60 días, y ≥ 61 días.<sup>14</sup>

Las características de las pacientes fueron comparadas según las categorías del tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante usando la prueba Chi-cuadrado para variables categóricas y el ANOVA para variables continuas.

La sobrevida global fue estimada desde la fecha de la primera quimioterapia adyuvante hasta la fecha de defunción o último seguimiento. La sobrevida libre de recurrencia fue medida desde la fecha de la primera quimioterapia adyuvante hasta la fecha de documentación de la primera recurrencia local o distante o último seguimiento. Las pacientes que murieron antes de experimentar la recurrencia de la enfermedad fueron considerados censurados al momento de la muerte. El método de Kaplan-Meier fue usado para estimar la sobrevida global a los 5 años y sobrevida libre de recurrencia a los 5 años con IC 95%, de acuerdo al tiempo de inicio de quimioterapia adyuvante y otras características clínicas. Los grupos fueron comparados usando la prueba logrank. El modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox fue usado para determinar la asociación entre el tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante y la sobrevida. Los

resultados fueron expresados en razón de riesgo e IC del 95%. Un valor  $p < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos se hicieron usando el programa SPSS.

## RESULTADOS

### Características clínicas

Se estudiaron 123 mujeres con cáncer de mama triple negativo, con una mediana de seguimiento de 68 meses, en los que 46 (37,4%) pacientes murieron y 37 (30,1%) experimentaron recurrencia.

Las características de las pacientes, el tumor y el tratamiento estratificados por el tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante se muestran en la **Tabla 1**

1. Entre las pacientes, 59 (48,0%) tuvieron un tiempo de inicio del tratamiento con quimioterapia adyuvante de 30 días o menos, 49 (39,8%) con un tiempo de inicio de entre 31 y 60 días, y 15 (12,2%) esperaron más de 60 días para el inicio de la terapia adyuvante.

Se encontró asociación significativa entre la presencia de comorbilidades y el tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante, en el grupo de pacientes con tiempo de inicio de la QTA superior a los 60 días hubo una mayor proporción de casos con 1 o más comorbilidades que en los grupos con tiempo de espera de 30 días o menos y entre 31 y 60 días (40,0% vs 10,2% y 10,2%, respectivamente;  $p=0,007$ ). No se encontró asociación significativa del tipo de cirugía con el tiempo de inicio de la

**Tabla 1.** Características de las pacientes con cáncer de mama triple negativo según el tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante (n=123).

Características	Total (%) (n=123)	Tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante, días (%)			P
		≤30 (n=59)	31-60 (n=49)	≥61 (n=15)	
<b>Edad, años</b>					0,168
Promedio / Rango	53,5 / [41-79]	53,4 / [41-79]	52,4 / [41-74]	57,5 / [43-77]	
<b>Tamaño tumoral, mm</b>					0,148
Promedio / Rango	34,9 / [0-100]	36,1 / [0-100]	31,8 / [4-60]	41,3 / [0-80]	
<b>T</b>					0,149
T1	13 (10,6)	6 (10,2)	7 (14,3)	0 (0,0)	
T2	82 (66,7)	44 (74,5)	27 (55,1)	11 (73,3)	
T3	28 (22,7)	9 (15,3)	15 (30,6)	4 (26,7)	
<b>N</b>					0,913
N0	74 (60,2)	33 (55,9)	32 (65,3)	9 (60,0)	
N1	27 (22,0)	15 (25,4)	9 (18,4)	3 (20,0)	
N2	11 (8,9)	5 (8,5)	5 (10,2)	1 (6,7)	
N3	11 (8,9)	6 (10,2)	3 (6,1)	2 (13,3)	
<b>Grado</b>					0,824
1	1 (0,8)	1 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
2	24 (19,5)	13 (22,0)	9 (19,6)	2 (14,3)	
3	94 (76,4)	45 (76,3)	37 (80,4)	12 (85,7)	
No se especifica	4 (3,3)	-	3	1	
<b>Invasión linfovascular</b>					0,986
Negativo	69 (56,1)	33 (62,3)	28 (63,6)	8 (61,5)	
Positivo	41 (33,3)	20 (37,7)	16 (36,4)	5 (38,5)	
No se especifica	13 (10,6)	6	5	2	
<b>Cirugía</b>					0,165
Conservación	35 (28,5)	15 (25,4)	18 (36,7)	2 (13,3)	
Radical	88 (71,5)	44 (74,6)	31 (63,3)	13 (86,7)	
<b>Comorbilidades</b>					<b>0,007</b>
Ninguna	106 (86,2)	53 (89,8)	44 (89,8)	9 (60,0)	
1 o más	17 (13,8)	6 (10,2)	5 (10,2)	6 (40,0)	

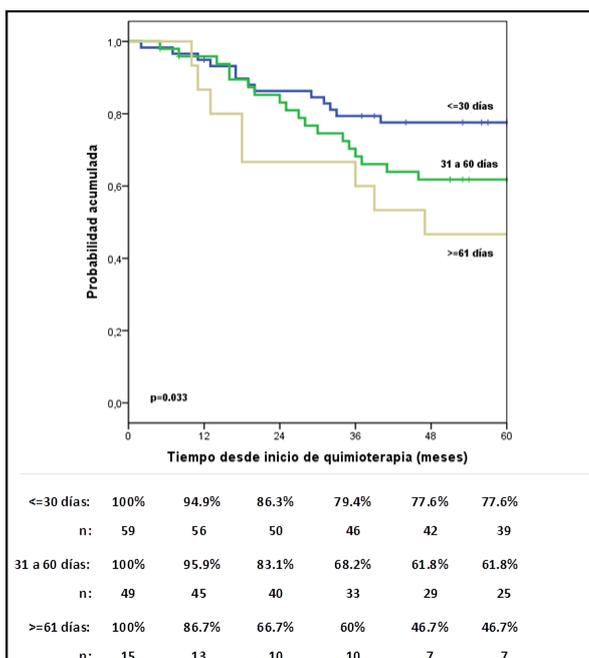


Figura 1. Curvas estimadas de la sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama triple negativo según tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante (n=123).

quimioterapia adyuvante (p=0,165).

La **Tabla 2** muestra la sobrevida global a 5 años y la sobrevida libre de recurrencia a 5 años para todos los pacientes de acuerdo al tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante y las características del paciente y el tumor.

Para el total de pacientes, la sobrevida global a 5 años y la sobrevida libre de recurrencia a 5 años fueron 67,5 y 70,3, respectivamente. La sobrevida global estimada a los 5 años para pacientes con tiempo de inicio de la quimioterapia de 30 días o menos, de 31 a 60 días y con más de 60 días fue de 77,6%, 61,8% y 46,7%, respectivamente (p=0,033).

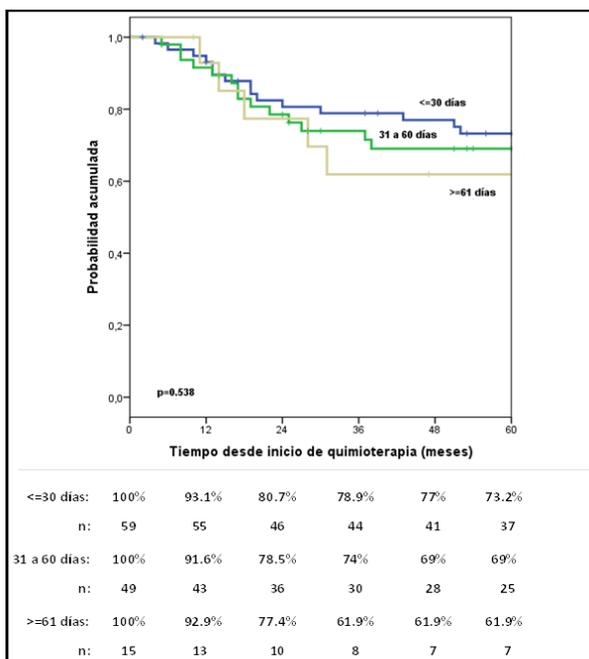


Figura 2. Curvas estimadas de la sobrevida libre de recurrencia de las pacientes con cáncer de mama triple negativo según tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante (n=123).

**Tabla 2.** Diferencias de la sobrevida global y libre de recurrencia según características de las pacientes con cáncer de mama triple negativo (n=123).

Características	Sobrevida global, %			Sobrevida libre de recurrencia, %		
	Eventos	5 años	P	Eventos	5 años	P
<b>T</b>			0,051			<0,05
T1	1	92,3		1	92,3	
T2	27	68,8		18	77,1	
T3	18	51,6		18	41,7	
<b>N</b>			0,002			<0,05
N0	19	77,8		11	85,5	
N1	13	66,7		9	71,8	
N2	6	45,5		8	21,8	
N3	8	20,0		9	18,2	
<b>Grado</b>			0,739			0,510
1	0	100,0		0	100,0	
2	9	79,2		6	78,8	
3	35	65,2		30	67,9	
<b>Invasión linfovascular</b>			0,001			0,001
Negativo	18	80,7		14	81,6	
Positivo	21	48,8		19	49,8	
<b>Cirugía</b>			0,313			0,091
Conservación	10	71,4		6	81,9	
Radical	36	65,8		31	66,0	
<b>Tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante, días</b>			0,033			0,538
≤30	16	77,6		16	73,2	
31-60	20	61,8		15	69,0	
≥61	10	46,7		6	61,9	
<b>Comorbilidades</b>			0,021			0,461
Ninguna	36	70,1		31	71,0	
1 o más	10	50,4		6	66,6	

**Tabla 3.** Análisis de características pronóstico de muerte de las pacientes con cáncer de mama triple negativo (n=123).

Características	Univariado			Multivariado		
	p	Razón de riesgo	IC del 95 %	p	Razón de riesgo	IC del 95 %
<b>N</b>						
N1 vs N0	0,045	2,06	1,017-4,184	0,102	2,04	0,869-4,805
N2 vs N0	0,032	2,76	1,092-6,961	0,111	2,39	0,820-6,947
N3 vs N0	0,001	4,27	1,845-9,884	0,042	3,03	1,040-8,848
<b>Invasión linfovascular</b>						
Positivo vs Negativo	0,002	2,70	1,432-5,106	0,104	1,81	0,885-3,702
<b>Tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante, días</b>						
31-60 vs ≤30	0,128	1,67	0,863-3,222	0,223	1,58	0,759-3,272
≥61 vs ≤30	0,013	2,75	1,241-6,098	0,395	1,54	0,572-4,116
<b>Comorbilidades</b>						
1 o más vs Ninguna	0,025	2,24	1,107-4,548	0,168	1,77	0,786-3,982

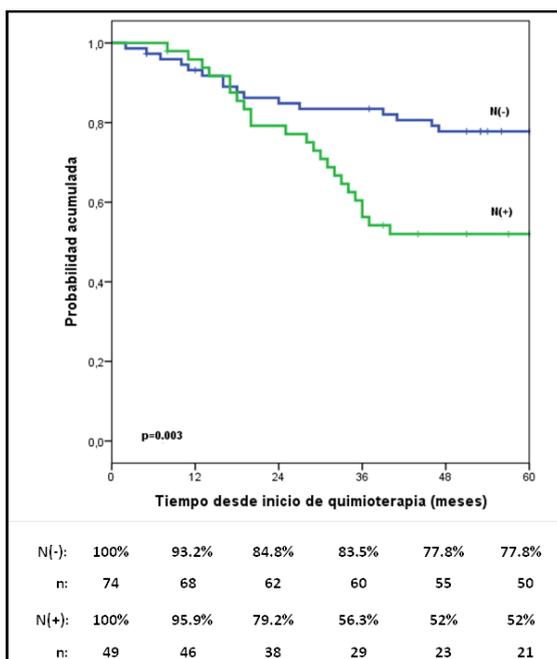


Figura 3. Curvas estimadas de la sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama triple negativo según tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante (n=123).

(Figura 1). La sobrevida libre de recurrencia estimada a los 5 años para pacientes con tiempo de inicio de la quimioterapia de 30 días o menos, de 31 a 60 días y con más de 60 días fue de 73,2%, 69,0% y 61,9%, respectivamente sin alcanzar significancia estadística (p=0,538) (Figura 2).

Se encontró diferencias en sobrevida global (SG) y sobrevida libre de recurrencia (SLR) según T, N e invasión linfovascular, los pacientes con compromiso ganglionar, tumores grandes y presencia de invasión linfovascular tuvieron peor sobrevida y mayor recurrencia, siendo estadísticamente significativo para SG y SLR y de

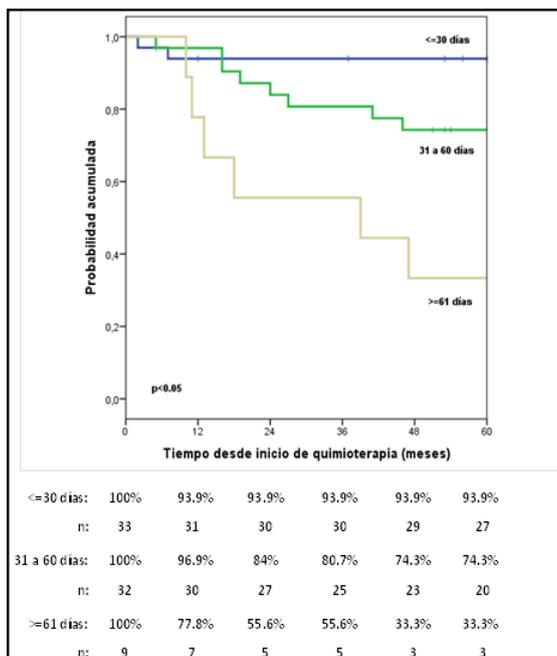


Figura 4. Curvas estimadas de la sobrevida libre de recurrencia de las pacientes con cáncer de mama triple negativo según tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante (n=123).

**Tabla 4.** Diferencias en la sobrevida según ulceración en pacientes diagnosticados con melanoma maligno cutáneo solo estadio clínico I, II y III.

Características	Univariado			Multivariado		
	P	Razón de riesgo	IC del 95 %	P	Razón de riesgo	IC del 95 %
<b>Grupo N(-)*</b>						
31-60 vs ≤30	0,100	2,72	0,826-8,946	0,261	2,25	0,548-9,203
≥61 vs ≤30	<b>0,001</b>	7,99	2,230-28,646	<b>0,019</b>	6,25	1,359-28,718
<b>Grupo N(+)*</b>						
31-60 vs ≤30	0,291	1,56	0,683-3,573	0,360	1,49	0,632-3,536
≥61 vs ≤30	0,876	1,09	0,346-3,468	0,743	0,803	0,217-2,973

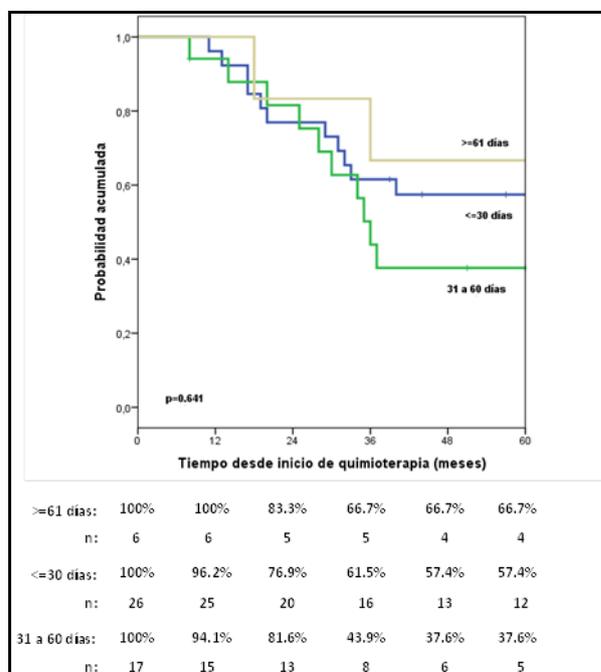
acuerdo a los estándares mundiales (Tabla 2).

Modelos multivariados son presentados en la **Tabla 3**. El riesgo de muerte de las pacientes con tiempo de inicio de QTA comprendidos entre 31 y 60 días, y más de 60 días en comparación con las pacientes con tiempo de inicio de la terapia < 30 días no son diferentes, después de ajustar por las variables compromiso ganglionar, invasión linfocelular y comorbilidades. El riesgo de recurrencia de las pacientes con tiempos de inicio de quimioterapia adyuvante comprendidos entre 31 y 60 días, y con más de 60 días no son diferentes del riesgo de recurrencia de las pacientes con tiempos de inicio de quimioterapia adyuvante de 30 días o menos, después de ajustar por las variables tamaño tumoral, compromiso ganglionar e invasión

linfocelular.

La sobrevida global estimada a 5 años entre los pacientes con ganglios negativos y ganglios positivos es de 77,8% y 52% respectivamente (**Figura 3**).

Las pacientes con ganglios negativos experimentaron un incremento de más de 6 veces, en el riesgo de muerte cuando el tratamiento sistémico inicio a los 60 o más días (Razón de riesgo, 6,25; IC el 95%, 1,359 a 28,718) desde la cirugía. No se vieron diferencias significativas en la sobrevida libre de recurrencia. Entre pacientes con ganglios positivos, no había asociación significativa entre los resultados y el tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante (**Tabla 4, Figuras 4 y 5**).



**Figura 5.** Curvas estimadas de la sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama triple negativo con compromiso ganglionar (n=49) según tiempo de inicio de la quimioterapia adyuvante.

## DISCUSIÓN

En nuestra cohorte de estudio se observó que el tiempo de inicio de la QTA luego de la cirugía definitiva, tiene influencia en la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama triple negativo, así mismo el compromiso ganglionar, invasión linfovascular y comorbilidades.

Nuestros resultados sugieren que el retrasar la quimioterapia adyuvante está asociada a peores resultados en sobrevida global, siendo esto más relevante cuando se analiza de acuerdo al estado ganglionar, donde observamos que, en los pacientes con ganglios negativos, el riesgo de muerte de iniciar la quimioterapia > 60 días es mayor que el riesgo de iniciar la QTA < 30 días (HR 6,25,  $p < 0,019$ ), no observándose la misma diferencia en pacientes con ganglios positivos. Esto sin duda representa una importante observación que de validarse en una cohorte mayor permitiría seleccionar mejor a los pacientes que logren mayor beneficio con la intervención terapéutica. Se ha estudiado ampliamente que algunas características de la enfermedad con el estado de afectación ganglionar, es un factor importante y que su presencia está asociado a un incremento en el riesgo de recurrencia y mortalidad de las pacientes principalmente en el cáncer de mama triple negativo.<sup>9,17</sup>

Tenemos que previamente se realizó un análisis por el *International Breast Cancer Study Group* (IBCSG) donde se evaluaron pacientes premenopáusicas que tenían tumores con receptores hormonales negativos y compromiso ganglionar presente en los cuales la sobrevida libre de enfermedad a 10 años fue de 60% para aquellos que iniciaron el tratamiento dentro de los 20 días posteriores a la cirugía y del 34% para aquellos que lo hicieron entre los 21 a 86 días. Así mismo se vio que este efecto positivo del inicio precoz del tratamiento se observaba principalmente en las pacientes con cáncer de mama triple negativo.<sup>11</sup> De forma similar el estudio que presentamos expone resultados adversos si las pacientes retrasan su tratamiento y adicionalmente muestra que el mayor beneficio de inicio precoz lo obtienen aquellas pacientes con CMTN sin compromiso ganglionar.

Si bien existen estudios que no hallaron la asociación que reportamos, nuestros resultados concuerdan con los hallados por Colleoni *et al.* y De Melo *et al.*, en el que evaluaron el subtipo de receptores hormonales negativos y sugirieron que el inicio temprano de la quimioterapia podía mejorar los resultados en este grupo de pacientes caracterizados por tener alto grado de proliferación celular, evolución clínica agresiva y adicionalmente no tener un tratamiento sobre un blanco específico hasta el momento como si lo tienen otros subtipos

como los hormonosensibles y los de sobreexpresión de HER2).<sup>6,10,11,13-15</sup>

Nuestro estudio incluye un importante grupo de pacientes portadores de cáncer de mama triple negativo, tratados y seguidos durante 6 años en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas el cual representa el principal centro de referencia de cáncer en el Perú y uno de los centros líderes en Latinoamérica, teniendo en cuenta ello debemos recordar que a nivel nacional el fenotipo triple negativo representa el 20,3% de toda la gama de subtipos de cáncer de mama que actualmente tenemos y más de la mitad de ellos corresponden a pacientes por encima de los 50 años.<sup>5</sup>

Sabemos que existen limitantes en nuestro estudio, como su carácter retrospectivo, la falta de algunos datos respecto a la sobrevida libre de recurrencia, sin embargo consideramos que los resultados presentados son importantes pues plantean la necesidad de priorizar grupos de pacientes en donde se asegure el inicio oportuno del tratamiento adyuvante para mejorar los resultados, específicamente priorizar aquellos pacientes con fenotipo triple negativo sin compromiso nodal, dado que su retraso impacta negativamente en la sobrevida global, no presentándose así en los tumores con ganglios positivos.

Consideramos que el hallazgo más importante de nuestro trabajo es que aunque se trata de un grupo pequeño de pacientes, presenta evidencias estadísticas significativas y permite concluir que aquellos pacientes con CMTN sin compromiso ganglionar tiene 6 veces más riesgo de morir si se retrasa el inicio de la quimioterapia adyuvante, no observándose lo mismo en el grupo de ganglios positivos. Presentamos este trabajo como una fuente preliminar y que necesariamente nos motiva a ratificar los hallazgos en una cohorte más grande de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T, Lakhani SR. Molecular evolution of breast cancer. *J Pathol* 2005; 205:248-54.
2. Yamamoto Y, Iwase H. Clinicopathological features and treatment strategy for triple-negative breast cancer. *Int J Clin Onco.* 2010; 15:341-351
3. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:1938-48
4. Spitale A1, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann Oncol.* 2009;20:628-35.
5. Gómez HL, Pinto JA, Suazo JF, Cruz WR, Vigil CE, Doimi FR, et al. Patrones clínicos de los tumores de

- mama de acuerdo a su fenotipo en la población peruana. Revista de la Sociedad Peruana de Oncología Médica 2011;21:21-30.
6. De Melo-Gagliato D, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, Theriault RL, Giordano SH, Valero V, et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014; 32:735-44.
  7. Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res.* 1979; 39:3861-5.
  8. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Re.* 1979;63: 1727-1733.
  9. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast Cancer Classification According to Immunohistochemistry Markers: Subtypes and Association with Clinicopathologic Variables in a Peruvian Hospital Database. *Clin Breast Cancer.* 2010;10:294-300.
  10. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J, et al: Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 24:4888-4894, 2006.
  11. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K, et al: Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. The International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2000;18:584-90.
  12. Buzdar AU, Smith TL, Powell KC, Blumenschein GR, Gehan EA. Effect of timing of initiation of adjuvant chemotherapy on disease-free survival in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1982; 2:163-169.
  13. Shannon C, Ashley S, Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *J Clin Oncol.* 2003; 21:3792-3797.
  14. Cold S, Düring M, Ewertz M, Knoop A, Møller S. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Br J Cancer.* 2005;93:627-32.
  15. Jara Sánchez C, Ruiz A, Martín M, Antón A, Munárriz B, Plazaola A, et al: Influence of timing of initiation of adjuvant chemotherapy over survival in breast cancer: A negative outcome study by the Spanish Breast Cancer Res Group (GEICAM). *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 101:215- 223.
  16. Biagi JJ, Raphael M, King WD, Kong W, Booth CM, Mackillop WJ. The effect of delay in time to adjuvant chemotherapy (TTAC) on survival in breast cancer (BC): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 29:111s, 2011 (suppl: abstr 1128).
  17. Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, Hayes MM, Olivotto IA. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol.* 2004; 22:1630-1637.

#### Declaración de conflictos de intereses:

HG es editor 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/>

## **Cáncer de mama en varones: reporte de 33 casos. Análisis retrospectivo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2000-2009**

Male breast cancer: report of 33 cases. Retrospective analysis at the National Institute of Neoplastic Diseases in the years 2000-2009

Hugo Fuentes<sup>1</sup>, Julio Abugattas<sup>2</sup>, José Cotrina<sup>2</sup>, Henry Gómez<sup>1</sup>.

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

2, Departamento de cirugía en mama y tejidos blandos, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima– Perú.

### **RESUMEN**

**Introducción:** El objetivo de este estudio fue conocer las características demográficas y patológicas de pacientes varones con cáncer de mama. **Métodos:** Se revisaron las historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) de los varones diagnosticados con cáncer de mama, con confirmación patológica entre Enero del 2000 y Diciembre del 2009. Se evaluaron las variables clínico-patológicas y demográficas, fechas de diagnóstico, último contacto o fecha de fallecimiento. El cálculo de la sobrevida se realizó por el método de Kaplan-Meier y se estratificaron los pacientes de acuerdo a las variables evaluadas. **Resultados:** Se encontraron 33 casos elegibles para este estudio. La mediana de edad fue de 65,3 años (rango 23-87 años). Tres casos en estadio clínico (EC) I (9,1%), 13 (39,3%) en EC II y 17 (51,6%) en EC III – IV. Se realizó mastectomía radical en 23 pacientes (69,7%). Del total, 32 fueron carcinomas ductales (97%), mientras que sólo 1 caso fue carcinoma ductal in situ; 17 fueron RE/RP positivo (51,5%), 3 fueron RE positivo/RP negativo (9,37%), 3 fueron ER/PR/HER2 negativo (9,1%) y 1 fue RE-RP negativo/HER2 positivo (3%). Dieciséis tuvieron ganglios linfáticos positivos (66,7%). Respecto al tratamiento, 10 pacientes recibieron quimioterapia adyuvante a base de adriamicina y 4 pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante con antraciclinas y taxanos secuenciales; se administró hormonoterapia en 17 pacientes (51,5%) y radioterapia en 12 pacientes. Los sitios más comunes de recidiva fueron huesos y pulmones. La sobrevida global a los 5 años se estimó en 72,5%. **Conclusión:** A pesar de tener un mayor porcentaje de casos en estadios clínicos avanzados (III y IV), la sobrevida global a los 5 años fue de 72,5%, esto debido a que la mayoría de los pacientes fueron positivos para receptores hormonales.

**Palabras clave:** Cáncer de mama en varones, sobrevida, características clinicopatológicas, quimioterapia.

### **ABSTRACT**

**Background:** The aim of this study was to determine the demographic and pathological characteristics of male patients with breast cancer. **Methods:** We reviewed clinical records of male patients diagnosed with breast cancer from 2000 to 2009 at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Data from the main clinicopathological and demographic variables, date of diagnosis, last follow-up or death were included. Survival was determined by the Kaplan-Meier method and patients were stratified according to the evaluated variables. **Results:** Median age was 65.3 years (range 23-87 years). Three were clinical stage (CS) I (9.1%), 13 were CS II (39.3%), and 17 were CS III-IV (51.6%). Radical mastectomy was done in 23 patients (69.7%). Of the total, 32 were ductal carcinomas (97%), whereas, only 1 case was ductal carcinoma *in situ*; 17 were ER/PR positive (51.5%), 3 were ER positive/PR negative (9.37%), 3 were ER/RP/HER2 negative (9.1%) and 1 case was ER/RP negative/HER2 positive (3%). Sixteen were lymph node positive (66.7%). Regarding treatment, 10 patients received adriamycin based adjuvant chemotherapy and 4 patients had neoadjuvant treatment with anthracyclines with sequential taxanes, 17 patients (51.5%) were treated with hormone therapy and 12 with radiotherapy. The most common site of recurrence was bone and lungs. The overall survival at 5 years was estimated in 72.5%. **Conclusion:** Despite having a higher percentage of cases diagnosed in advanced stages (III and IV), overall survival at 5 years was 72.5%, that because most of the patients were positive for hormone receptors.

**Keywords:** Male breast cancer, survival, clinicopathological characteristics, chemotherapy.

### **Autor para correspondencia:**

Hugo Fuentes

Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Angamos Este 2520, Surquillo 15038

Lima 34 – Perú

Teléfono: ++511 2016500

Email: fuenteshugo1@gmail.com

Recibido el 13 de Enero del 2016

Aceptado para publicación el 22 de Enero de 2016

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama en varones (CMV) es una entidad de rara presentación, representa el 1% de todas las neoplasias en varones y 0.1% de la mortalidad de cáncer en el hombre, y corresponde el 1% de todos los carcinomas de mama.<sup>1,2,3</sup> En los últimos años existe un aumento de incidencia del CMV.<sup>2,4</sup>

La variación geográfica del cáncer de mama en varones se asemeja a la del cáncer de mama en mujeres, con tasas más altas en Norte América y Europa y menor en Asia. La proporción más alta de CMV se ha reportado en África, donde se reportan incidencias que van de 5-15%.<sup>1,5</sup> Un análisis del cáncer de mama en el INEN entre el año 2000 – 2002 reportó un 0,4% de paciente con CMV en relación al total analizado (n=2089). La incidencia del cáncer de mama en varones aumenta con la edad y la distribución bimodal observada en las mujeres no existe en los varones, con un pico de incidencia en la sexta década de la vida.<sup>6</sup>

Los factores de riesgo para el desarrollo de esta patología incluyen desordenes clínicos que condicionen un desbalance hormonal, cierto tipo de exposición ocupacional/ambiental y factores genéticos. Las enfermedades hepáticas como cirrosis que conlleva a un estado de hiperestrogenismo y podría constituir factor de riesgo, obesidad que es la causa más frecuente de hiperestrogenismo debido a la aromatización periférica de andrógenos.<sup>1,4,7,8</sup>

En el CMV hay una mayor relación con la mutación del gen *BRCA2* y con menor frecuencia con la mutación del gen *BRCA1*, en los pacientes portadores de mutación del gen *BRCA2* la edad de presentación es menor. En pacientes con historia familiar, la frecuencia de mutación del gen *BRCA2* varía entre 60 a 72% y entre 10 a 16% del gen *BRCA1*.<sup>9,10,11</sup>

Dentro de las características clínicas se inicia la enfermedad con una masa subareolar no dolorosa, el compromiso del pezón es un evento temprano frecuente, y puede estar asociado a retracción, secreción y ulceración, hay mayor frecuencia de compromiso de la mama izquierda, y en ocasiones es bilateral.<sup>1,4,6,7</sup> Más del 40% de paciente se presentan en estadios clínicos III/IV.<sup>1</sup>

Según lo expuesto fue nuestro interés en realizar un estudio a fin de conocer las características demográficas y patológicas de los pacientes varones con cáncer de mama, así como la supervivencia global y libre de enfermedad en relación al estadio clínico.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño y población del estudio

El estudio fue de tipo retrospectivo, observacional,

transversal y descriptivo, se realizó en el Departamento de Medicina Oncológica del INEN entre los años 2000 al 2009, basado en la revisión de historias clínicas de todos los pacientes varones con cáncer de mama, con histología de carcinoma. Se realizó una búsqueda en el sistema estadístico del INEN, mediante el código CIE 10; C50.9 (Cáncer de Mama) y la variable de sexo: varón. Se utilizó una ficha de recolección de datos, la misma que fue validada mediante juicio de expertos por médicos asistentes del Departamento de Oncología Médica del INEN.

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la información a través de tablas de distribución de frecuencias para las variables categóricas y medidas resumen para las variables numéricas. Para la estimación de la supervivencia global el tiempo de seguimiento fue determinado a partir de la fecha del diagnóstico hasta la fecha del fallecimiento o la fecha del último control y para el caso de la supervivencia libre de enfermedad desde la fecha de cirugía hasta la fecha de diagnóstico de recaída o del último control, definiéndose la recaída como la aparición de tejido neoplásico en el lugar anatómico previamente tratado con cirugía u otro órgano. En la estimación de las curvas de supervivencia se empleó el método de Kaplan Meier las mismas que se compararon con el log-rank test. Fue considerado un valor de  $p < 0,05$  para una diferencia significativa. Para el análisis se usó el programa estadístico R (disponible en: <http://www.R-project.org>).

### Consideraciones éticas

El presente trabajo de investigación es de tipo analítico, retrospectivo y observacional. Debido a la naturaleza descriptiva del estudio, no se utilizó consentimiento informado.

## RESULTADOS

### Características de las pacientes

En el período de estudio se diagnosticaron 33 casos de CMV. Los pacientes en estudio tuvieron una edad promedio de 65,3 años (rango: 23-87 años). Hubieron 8 pacientes (24,2%) con antecedentes familiares de cáncer, 5 de los cuales refirieron que hubieron mujeres en su familia con cáncer de mama. Uno de los pacientes tenía síndrome de Klinefelter (**Tabla 1**).

### Características clinicopatológicas

La media del tiempo de enfermedad fue de 21,2 meses (rango: menos de 1-180 meses). El signo más frecuente fue tumor, presentándose en 32 pacientes (96,97%); en dos de los cuales se asoció a prurito y en uno a secreción del pezón. La distribución según el estadio clínico fue de 16 casos

Tabla 1. Características demográficas.

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Edad, años</b>		
Promedio / Rango		65,3 / [23-87]
<b>Lugar de nacimiento</b>		
Lima - Callao	10	30,3
Otros departamentos	21	63,6
Otro país	2	6,1
<b>Antecedentes familiares</b>		
Si	8	24,2
No	24	72,7
No especificado	1	3,0

Tabla 2. Características patológicas.

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Tiempo de enfermedad, meses</b>		
Promedio / [Rango]		21,2 / [Menos de 1 mes-180]
<b>Síntomas</b>		
Tumor	29	87,8
Tumor + prurito	2	6,1
Tumor + secreción por pezón	1	3
Flujo sanguinolento por pezón	1	3
<b>Estadio clínico</b>		
I	3	9,1
IIA	1	3
IIB	12	36,3
IIIB	9	27,3
IIIC	2	6,1
IV	6	18,2
<b>Lateralidad</b>		
Derecha	15	45,5
Izquierda	18	54,5
<b>Tamaño tumoral (mm)</b>		
Promedio / [Rango]		26 / [4-70]
<b>Grado histológico</b>		
1	4	12,1
2	16	48,5
3	10	30,3
No especificado	3	9,1
<b>Tipo histológico</b>		
Carcinoma intraductal <i>in situ</i>	1	3
Carcinoma ductal infiltrante	32	97
<b>Ganglios comprometidos*</b>		
0	7	29,2
1 a 3	6	25
4 a más	10	41,7
No especificado	1	4,1
<b>RE</b>		
Positivo	25	75,8
Negativo	5	15,1
No especificado	3	9,1
<b>RP</b>		
Positivo	22	66,6
Negativo	7	21,2
No especificado	4	12,1
<b>HER2</b>		
Positivo	1	3
Dudoso	5	15,1
Negativo	22	66,7
No especificado	5	15,2
<b>Inmunofenotipo</b>		
Triple Negativo	3	9,1
RE+ RP+ HER2-	17	51,5
RE- RP- HER2+++	1	3
No especificado	12	36,4

Tabla 3. Tratamiento.

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Cirugía</b>		
Biopsia	7	21,2
Centralectomía + DRA	1	3,0
Mastectomía radical	23	69,7
Cirugía en otra institución	2	6,1
<b>Quimioterapia</b>		
Si	16	48,5
No	6	18,2
No especificado	11	33,3
<b>Tipo de quimioterapia*</b>		
Adyuvante	10	62,5
Neoadyuvante	4	25,0
Paliativa	2	12,5
<b>Radioterapia</b>		
Si	12	36,3
No	21	63,6
<b>Tamoxifeno</b>		
Si	17	51,5
No	16	48,5

\* Solo 16 pacientes recibieron quimioterapia.

para EC I-II (48,4%) y 17 casos para EC III-IV (51,6%). Hubieron 15 pacientes con lesión en la mama derecha (45,5%) y 18 en la mama izquierda (54,5%). La mediana del tamaño tumoral fue de 26 mm (rango: 4 -70 mm).

Cuatro pacientes (12,1%) con grado histológico 1, 16 con grado 2 (48,5%) y 10 con grado 3 (30,3%). El tipo histológico más frecuente fue carcinoma ductal infiltrante, en 32 pacientes. De los 24 pacientes sometidos a cirugía, 7 pacientes (29,2%) no tuvieron ganglios comprometidos, 6 con 1 a 3 ganglios comprometidos (25,0%) y 10 con 4 a más ganglios comprometido (41,7%).

Respecto a la inmuistoquímica, 25 pacientes (75,8%) fueron receptor estrógeno (RE) positivo, 5 pacientes fueron RE negativo (15,1%) y no se determinó en 3 (9,1%). El receptor progesterona (RP) fue positivo en 22 pacientes (66,6%), negativo en 7 (21,2%) y no se especificó en 4 (12,1%), el Cerb2 fue positivo en 1 (3,0%) paciente, negativo en 22 (66,7%) y dudoso en 5 (15,1%). Hubieron 3

pacientes triple negativo (9,1%), 17 pacientes RE+ RP+ Cerb2- (51,5%), 1 paciente RE- RP- Cerb2 (+++) (3,0%) y en 12 no se especificó (36,4%) (Tabla 2).

#### Características del tratamiento

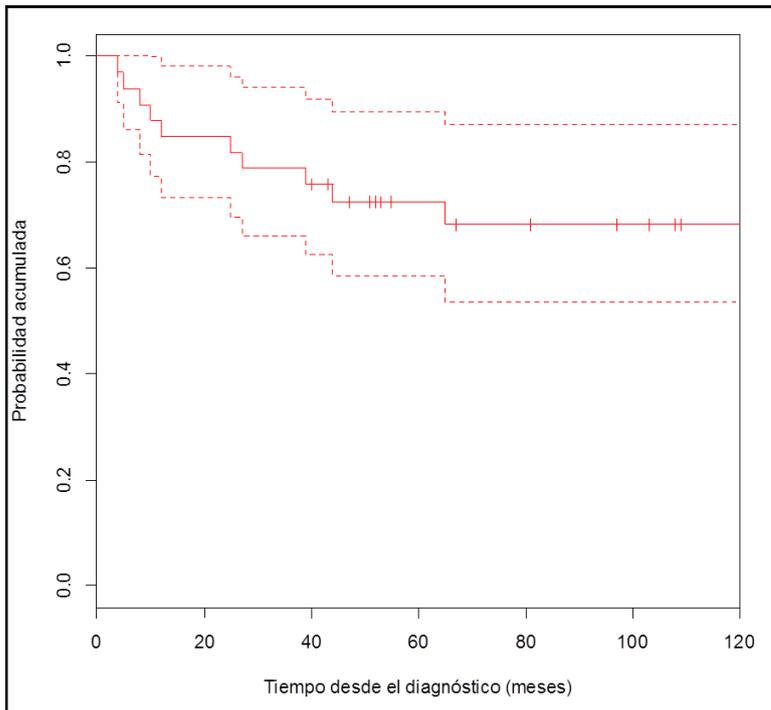
Veintitrés pacientes (69,7%) fueron sometidos a mastectomía radical, 7 sometidos sólo a biopsia (21,2%), 1 a centralectomía con disección radical de axila (3,0%) y 2 pacientes sometidos a cirugía en otra institución (6,1%). Del total, 16 pacientes recibieron quimioterapia (48,5%), 10 en adyuvancia (62,5%), 4 en neoadyuvancia (25,0%) y en 2 fue paliativa (12,5%). Doce pacientes recibieron radioterapia (36,3%) y 21 no (63,6%); 17 pacientes recibieron tratamiento con Tamoxifeno (51,5%) y 16 no (48,5%) (Tabla 3).

#### Sobrevida

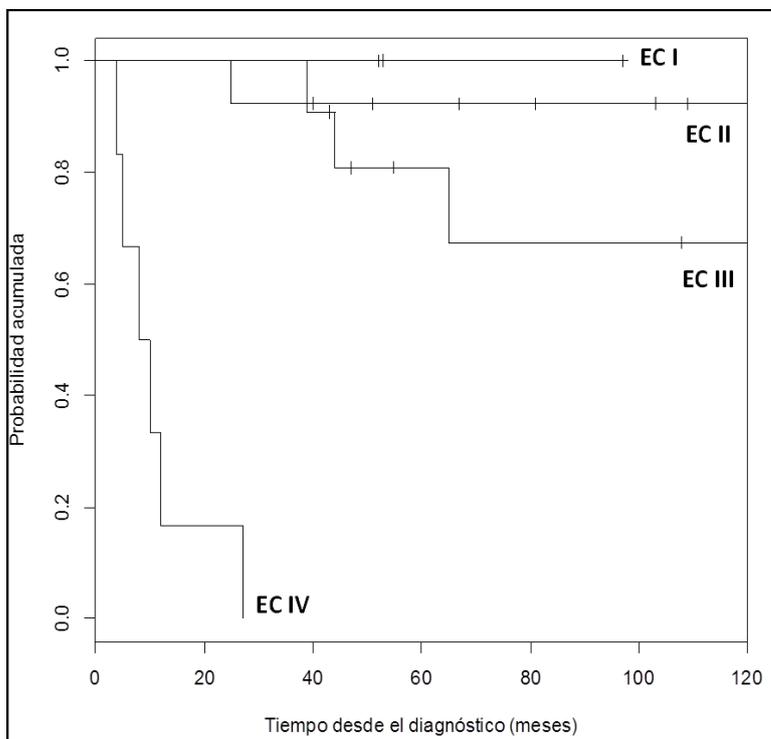
La media de seguimiento desde el diagnóstico hasta la fecha de muerte fue de 37,5 meses. La sobrevida

Tabla 4. Recaída.

	Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Localización</b>		
Pleura	3	9,1
Hueso	2	6,1
Pulmón/cerebral	1	3,0
Pulmón/hueso	1	3,0
Ganglios/hueso/hígado	1	3,0
No recaída	25	75,8



**Figura 1.** Curva estimada de la sobrevida global.



**Figura 2.** Curva estimada de la sobrevida global según estadio clínico.

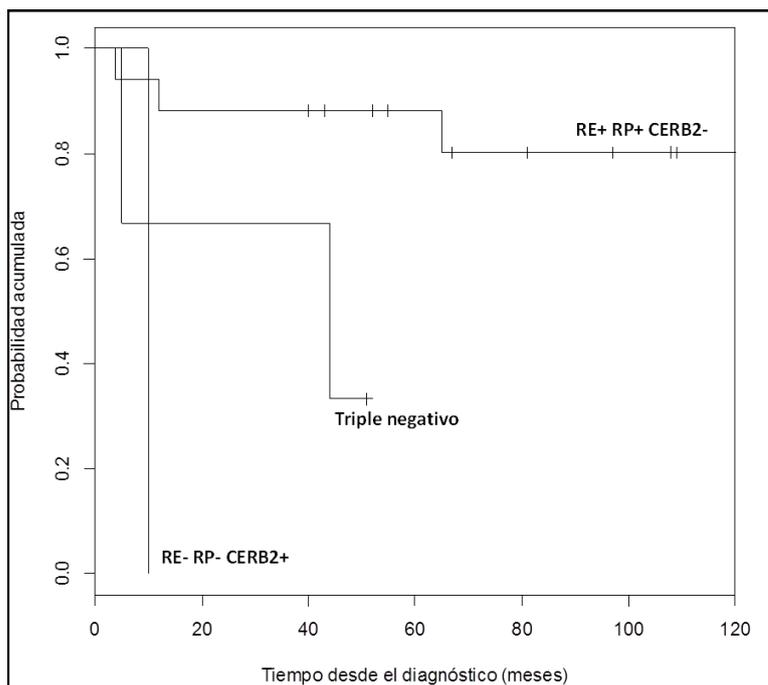


Figura 3. Curva estimada de la sobrevida global.

global a los 5 años se estimó en 72,5% (IC del 95%: 58,6%-89,6%) (Figura 1).

La sobrevida a 5 años en pacientes con EC I-II fue de 92,3%, en pacientes con EC III se estimó en 80,8% y 0,0% en pacientes con EC IV; no hubieron muertes en el grupo de pacientes EC I (Figura 2).

La sobrevida global a 5 años en pacientes con RE+ RP+ HER2- fue de 88,2%, 33,3% en pacientes tri-

ple negativo y el único paciente con RE- RP- CERB2+++ sobrevivió 10 meses desde el diagnóstico (Figura 3).

De los 8 (24,2%) pacientes con progresión, 3 desarrollaron progresión en pleura (9,1%), 2 en hueso (6,1%), 1 en pulmón y en cerebro (3,0%), 1 con progresión pulmonar y ósea (3,0%), y 1 con progresión ganglionar, ósea y hepática (3,0%) (Tabla 4).

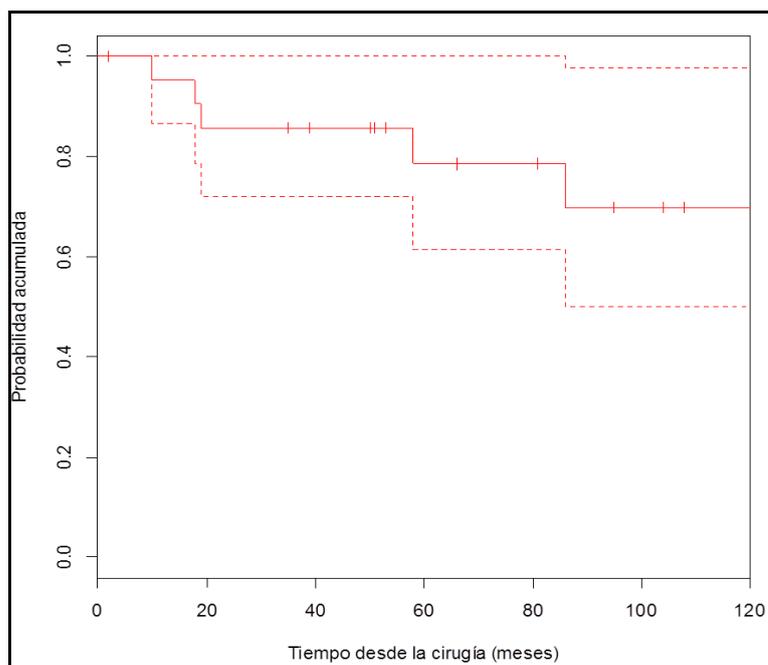


Figura 4. Curva estimada de la sobrevida libre de enfermedad.

La mediana de seguimiento desde la cirugía hasta la fecha de recaída fue de 38,2 meses. La sobrevida libre de recaída a los 5 años se estimó en 78,6% (IC del 95%: 61,6%-100,0%) (Figura 4).

## DISCUSIÓN

El cáncer de mama en varones es una entidad poco frecuente que presenta menos del 1% de cánceres en varones y el 0,1% de las causas de muerte en el varón. En algunas series dependiendo del área geográfica puede variar la frecuencia, siendo mayor en África con una incidencia de 5 al 15%.<sup>2,5,6,12</sup>

Nuestra serie 33 pacientes en un periodo de 10 años, presenta el 3,26% de los 10762 casos de cáncer de mama en ambos sexos diagnosticados en dicho periodo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

De acuerdo a los reportes y estudios previos se observa un incremento progresivo de la incidencia del cáncer de mama en varones, una explicación que sustenta ello es la mayor propagación de información pública que conlleva a un aumento de casos diagnosticados.<sup>4</sup> Un ejemplo de ello en una revisión previa del INEN, se reportaron 30 casos de CMV en el periodo de 1952 a 1985, que represento 0,4% de 6214 casos de cáncer de mama en ambos sexos, la cual es inferior a nuestro reporte.

La edad de promedio de presentación en nuestra serie fue 65,3 años, similar a los reportes previos y superior a la edad promedio de presentación del cáncer de mama en mujeres, con lo cual tenemos la primera diferencia entre sexos del cáncer de mama.<sup>4,7</sup>

Un factor pronóstico importante de esta enfermedad es el estadio clínico en el que se diagnostica y ello tiene una relación directa con el tiempo de enfermedad. En nuestra serie el promedio del tiempo de enfermedad fue 21,2 meses superior a los reportes previos; una casual es que en nuestra población el 63,6% de los paciente son procedentes de provincias. La implicancia clínica de ello se demuestra en un estudio donde se concluye que si el tiempo de enfermedad es < 6 meses la SG a 5 y 10 años es 90 y 74% y si es mayor de >6 meses disminuye a 71 y 56% a 10 y 5 años respectivamente.<sup>3</sup>

Ciertas condiciones clínicas son factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama en varones, la principal etiología es el desbalance hormonal que se produce en patologías testiculares. En nuestra serie tenemos un caso de Síndrome de Klinefelter la cual tiene 50 veces más riesgo de desarrollar CMV, entre otros factores tenemos ginecomastia y radiación torácica previa (las cuales no fueron encontradas en nuestra serie).<sup>13</sup> Presentar familiares mujeres de primer grado con cáncer de mama constituye un factor de riesgo en estos paciente,

encontrando en la serie cinco casos con dicho antecedente. De acuerdo a la información de esta patología la principal mutación en el CMV con penetrancia familiar es el *BRCA2* la cual puede llegar a presentarse en 60 a 72% de los casos a diferencia del *BRCA1* que se presenta en 10 a 16% de los casos, a diferencia de las mujeres. Cuando no existe historia familiar la mutación del *BRCA2* varía entre 5 al 15%.<sup>8,14</sup>

Nuestro hallazgos clínicos fueron similares a los reportados por las demás series, encontrando que el 93,9% tuvo como síntoma principal la presencia de tumor, con asociación de prurito o sangrado.<sup>15</sup>

Este estudio describe lo poco frecuente que es el carcinoma lobulillar, siendo el 97% de los casos reportados en nuestra serie Carcinoma ductal infiltrante. Casi todos los tipos histológicos presentes en las mujeres también se presentan en varones, con una distribución diferente. El 93,7 % de CMV son de tipo ductal o carcinomas no clasificados, dado que las mamas en los varones carecen del lobulillo terminal, el tipo lobulillar es extremadamente raro, a diferencia de las mujeres que representa 12-15%, el tipo papilar y mucinoso representan el 2,6% y 1,8% respectivamente.<sup>1,4,7</sup>

Al ser el conocimiento de la población escaso acerca de esta patología, existe demora en acudir al médico especialista por lo que usualmente se hace el diagnóstico en etapas avanzadas. En nuestra serie también podemos observar ello, siendo el 51,6% detectados en EC III y IV.

Dentro de las características patológicas los hallazgos fueron diferentes a los reportados por estudios previos, el tamaño tumoral suele ser grande, sin embargo encontramos en nuestra serie un tamaño promedio del 26 mm (4 a 70 mm). A pesar del tamaño tumoral, inferior a reportes previos, 66,7% de los paciente operados tuvieron compromiso ganglionar, y 41,7% tuvo 4 a más ganglios comprometidos, siendo este un factor negativo para la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.<sup>2,7,16</sup> El número de ganglios comprometidos es el factor pronóstico más importante, siendo la sobrevida global a 5 años de 90% en pacientes sin compromiso ganglionar, 73% en pacientes con 1 a 3 ganglios comprometidos y del 55% para el grupo de 4 ganglios comprometidos.

En relación a la expresión hormonal en el CMV se reporta que es superior a la del cáncer de mama en mujeres, siendo la expresión de estrógenos y progesterona en promedio 90 y 81% respectivamente.<sup>17</sup> Esto no se demostró en nuestra serie encontrando datos similares que las mujeres con positividad de RE 75,8% y RP 66,6%, sobre expresión del HER 2 se reportó solo en un paciente (3%), inferior a lo reportado en mujeres, y un dato que no se menciona en los reportes de casos

previos es la presencia de cáncer de mama triple negativo, encontrando en nuestra serie 9,1% (3 casos) lo cual es importante debido a su comportamiento biológico más agresivo.

El tratamiento del CMV se ha basado en el conocimiento ganado del tratamiento del cáncer de mama en mujeres. En enfermedad temprana, el tratamiento de elección es la mastectomía radical modificada con disección de axila, dado que las lesiones son centrales y el por el escaso tejido mamario la posibilidad de realizar una cirugía conservadora es poco factible, siendo este el procedimiento más efectuado en nuestra serie (69,7%). La tendencia del manejo quirúrgico en el cáncer de mama en mujeres es la cirugía menos radical. Se está extrapolando en varones la cirugía conservadora de la mama y biopsia de ganglio centinela, obtenido resultados similares a la cirugía radical en relación a la sobrevida global y sobrevida libre de progresión.<sup>7,17-19</sup>

Solo 36,3% de los paciente operados recibieron radioterapia y los fundamentos de administración de este tratamiento se basa en los lineamientos utilizados para el manejo local de las mujeres, y se debe de administrar en los siguientes escenarios: luego de la cirugía conservadora, compromiso de pared torácica, bordes quirúrgicos comprometidos, tumores mayores de 50 mm y compromiso de mas de 3 ganglios.<sup>7,17,20,21</sup> En nuestra serie fue bajo en relación a los hallazgos patológicos de alto riesgo, esto probablemente se deba a la poca información que se tenía acerca de esta entidad al momento del estudio y al abandono de tratamiento de los pacientes.

En el manejo adyuvante quimioterapico son pocos los estudios prospectivos. En 1987 se publicó un estudio realizado en el NCI de 24 pacientes con CMV EC II, los cuales recibieron tratamiento con CMF y reporto una sobrevida global a 5 años de 80%,<sup>22</sup> otro estudio realizado en el MD Anderson en 135 paciente demostró que el tratamiento adyuvante mejoraba tanto la sobrevida global (SG) y la sobrevida libre de progresión (SLP), siendo la SG a 10 años 75% en paciente con axila negativa y 43% en pacientes con axila positiva.<sup>23</sup> No existe data sobre el uso de terapia anti HER 2, pero el beneficio sustancial observado en las mujeres hace que se considere su uso en varones.<sup>16</sup> En nuestra serie se decidió seguir los lineamientos del tratamiento de cáncer de mama en mujeres, siendo el tratamiento más utilizado la secuencia de antraciclínicos y taxanos.

La terapia anti hormonal en el CMV, se ha utilizado el tratamiento con tamoxifeno como estándar dada el aumento de la OS (de 44 a 61%) y SLP (de 28 a 56%), el uso de Inhibidores de aromatasa es controvertido, dado a que un 20% del estrógenos en

los varones es producido en los testículos y ello es independiente de la aromatización, por ello como segunda línea de tratamiento se debe de utilizar análogos LHRH asociado a Inhibidores de aromatasa.<sup>8,15</sup> Dos tercios de los pacientes tuvieron expresión hormonal, el tratamiento con tamoxifeno fue el más usado en nuestra serie.

A pesar de tener un mayor porcentaje de casos en estadios clínicos avanzados (III y IV) la sobrevida global a los 5 años se estimó en 72,5% y la sobrevida libre de recaída a los 5 años se estimó en 78,6%, ello en relación a la alta expresión hormonal que tuvo nuestra data, y ello se confirma cuando se hace el sub análisis de acuerdo al inmunofenotipo encontrando que los casos con RH positivos y HER2 negativo la sobrevida global a 5 años fue 88,2% y los casos con inmunofenotipo triple negativo y sobre expresión del HER 2 en relación a su biología más agresiva tuvieron una sobrevida muy inferior.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ottini L, Palli D, Rizzo S, Federico M, Bazan V, Russo A. Male breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2010;73:141-55.
- Giordano SH, Perkins G, Garcia SM, et al. Male breast cancer: the M.D. Anderson experience with adjuvant therapy. Breast Cancer Res Treat. 2003;82:S42.
- El Omari-Alaoui H, Lahdiri I, Nejjar I, Hadadi K, Ahyoud F, Hachi H, et al. Male breast cancer. A report of 71 cases. Cancer Radiother. 2002;6:349-51.
- Onami S, Ozaki M, Mortimer JE, Pal SK. Male breast carcinoma. Maturitas.2010; 65:308-314.
- Ndom P, Um G, Bell EM, Eloundou A, Hossain NM, Huo D. A meta-analysis of male breast cancer in Africa. Breast. 2012;21:237-41.
- Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. Cancer 2004;101:51-7.
- Hill TD, Khamis HJ, Tyczynski JE, Berkel HJ. Comparison of Male and Female Breast Cancer Incidence Trends, Tumor Characteristics, and Survival. Ann Epidemiol.2005;15:773-780.
- Chodick G, Struwing JP, Ron E, Rutter JL, Iscovich J. Similar prevalence of founder BRCA 1 and BRCA2 mutations among Ashkenazi and non-Ashkenazi men with breast cancer: Evidence from 261 cases in Israel, 1976-1999. Eur J Med Genet. 2008;51:141-7.
- Palli D, Masala G, Mariani-Costantini R, Zanna I, Saieva C, Sera F, et al. A gene-environment interaction between occupation and BRCA1/BRCA2 mutations in male breast cancer?. Eur J Cancer. 2004;40:2474-9.
- Fassan M, Baffa R, Palazzo JP, Lloyd J, Crosariol M, Liu CG, et al. MicroRNA expression profiling of male breast cancer. Breast Cancer Res. 2009;11:R58.
- Iredale R, Brain K, Williams B, France E, Gray J. The experiences of men with breast cancer. Eur J Cancer. 2006; 42:334-41.
- Gómez-Raposo C, Zambrana Tévar F, Sereno Moyano M, López Gómez M, Casado E. Male breast cancer. Cancer Treat Rev. 2010;36:451-7.
- Vetto J, Jun SY, Paduch D, Eppich H, Shih R. Stages

- at presentation, prognostic factor of breast cancer in males. *Am J Surg.* 1999;177:379-83.
14. Falchetti M, Lupi R, Rizzolo P, Ceccarelli K, Zanna I, Calò V, et al. BRCA1/BRCA2 rearrangements and CHEK2 common mutations are infrequent in Italian male breast cancer cases. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 ;110:161-7.
  15. Nahleh ZA. Hormonal therapy for male breast cancer: A different approach for a different disease. *Cancer Treat Rev.* 2006;32:101-5.
  16. Carmona-Bayonas A. Potential benefit of maintenance trastuzumab and anastrozole therapy in male advanced breast cancer. *Breast.* 2007;16:323-5.
  17. Yoney A, Kucuk A , Unsal M. Male breast cancer. *Cancer Radiother.* 2009;13:103-7.
  18. Yu E, Suzuki H, Younus J, Elfiki T, Stitt L, Yau G, et al. The impact of post-mastectomy radiation therapy on male breast cancer patients—a case series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 ;82:696-700.
  19. Goyal A, Horgan K, Kissin M, Yiangou C, Sibbering M, Lansdown M, et al. Sentinel lymph node biopsy in male breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2004 ;30:480-3.
  20. Stranzl H, Mayer R, Quehenberger F, Prettenhofer U, Willfurth P, Stöger H, al. Adjuvant radiotherapy in male breast cancer. *Radiother Oncol.* 1999;53:29-35.
  21. Bratman SV, Kapp DS, Horst KC. Evolving trends in the initial locoregional management of male breast cancer. *Breast.* 2012;21:296-302
  22. Bagley CS, Wesley MN, Young RC, Lippman ME. Adjuvant chemotherapy in males with cancer of the breast. *Am J Clin Oncol.* 1987;10:55-60.
  23. Doyle S, Steel J, Porter G. Imaging male breast cancer. *Clin Radiol.* 2011;66:1079-85.
- Declaración de conflictos de intereses:**  
 HG es editor 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/>



## **Enfermedad arterial inducida por radiación: Reporte de Caso**

### **Radiation Induced Arterial Disease: Case Report**

**Óscar Talledo<sup>1</sup>, Lourdes Torres<sup>1</sup>, Alejandro Calle<sup>1</sup>, María Mena<sup>1</sup>.**

1, Departamento de Cirugía de Tórax, Cardiovascular e Intervención Endovascular. Clínica Anglo Americana. Lima, Perú.

#### **RESUMEN**

Presentamos el caso de una mujer de 51 años con antecedente de haber recibido múltiples sesiones de radioterapia por cáncer de cuello uterino, quien presenta varias complicaciones luego de ésta, entre ellas: heridas que no cierran y dolor crónico del miembro inferior derecho diagnosticado como neuropático. Describimos formas de diagnóstico de enfermedad vascular y el tratamiento de revascularización, en este caso con *bypass* extra anatómico.

*Palabras clave: Enfermedad Arterial Periférica, Radioterapia, Bypass Femorofemoral.*

#### **ABSTRACT**

We present the case of a 51-year-old woman who received multiple radiotherapy sessions for cervical cancer, after which she had several complications including non-healing wounds and chronic pain in the right leg diagnosed as neuropathic. We describe ways to diagnose vascular disease and the treatment with revascularization, in this case, with extra anatomic bypass.

*Keywords: Peripheral Artery Disease, Radiotherapy, Femorofemoral Bypass.*

#### **Autor para correspondencia:**

Alejandro Calle Brush

Departamento de Cirugía de Tórax, Cardiovascular e Intervención Endovascular. Clínica Anglo Americana.

Av. Alfredo Salazar 314 Oficina 504, San Isidro.

Lima 27- Perú

Teléfono: ++51 985088380

Email: a.calle@vascor.pe

Recibido el 27 de Noviembre de 2015

Aceptado para publicación el 11 de Diciembre de 2015

#### **INTRODUCCIÓN**

La radioterapia es un tratamiento aceptado mundialmente y muy utilizado en el tratamiento de las neoplasias.<sup>1</sup> Sin embargo, existe un daño a estructuras adyacentes que resulta a veces inevitable. Este daño ocurre por dos mecanismos: Primero, por daño celular directo por parte de la radiación y segundo, por los radicales libres producidos a consecuencia de ésta.<sup>2</sup> Existe evidencia que los pacientes que han recibido radioterapia para diversas patologías (linfoma, cáncer de mama, y cáncer de cabeza y cuello) presentan un riesgo más elevado de presentar enfermedad vascular.<sup>3</sup> Estos efectos se producen, dependiendo de la zona irradiada, hasta en el 40% de los pacientes.<sup>4</sup> Presentamos este caso con el objetivo de mejorar la vigilancia vascular en éstos pacientes.

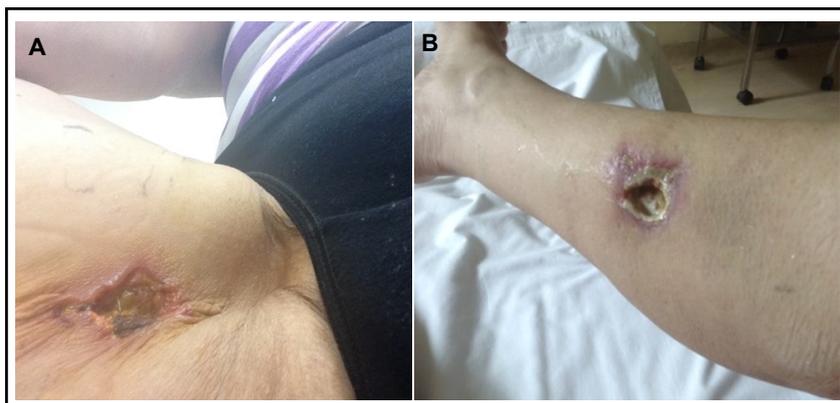
#### **PRESENTACIÓN DEL CASO**

Acudió a consulta una paciente de sexo femenino de 51 años de edad que tiene como antecedente de importancia haber sido diagnosticada de cáncer de cuello uterino hace 5 años, siendo tratada con cirugía y radioterapia (29 sesiones). Posterior a ese

tratamiento, la paciente presenta las siguientes complicaciones: proctitis actínica (por la cual se le realizó una colostomía), cistitis actínica, enfermedad degenerativa de cadera derecha y columna lumbar, y dolor neuropático en miembro inferior derecho tratado con gabapentina sin éxito.

Seis semanas antes de acudir a consulta, se le realizó resección de dos lipomas en miembro inferior derecho en otra institución. Durante el post operatorio la paciente es tratada por heridas dehiscentes e infectadas hasta que acude a emergencia de nuestra institución por dolor intenso en miembro inferior derecho y ambas heridas sin cicatrizar, además de dolor abdominal, náuseas, vómitos y deposiciones líquidas.

Al ingreso la paciente presenta una herida dehiscente ulcerada en la cara interna del muslo derecho de 6cm de diámetro por 1cm de profundidad y otra en la cara interna de la pierna del mismo lado de 4cm de diámetro por 2cm de profundidad (**Figura 1**). Es admitida por el servicio de medicina interna y cirugía plástica y tratada con antibióticos y curaciones diarias sin mostrar mejoría. Presenta dolor intenso, incluso al reposo, en miembro inferior derecho, que casi imposibilita la



**Figura 1.** Herida dehisciente ulcerada post lipectomía:  
**A.** Muslo derecho. **B.** Pierna derecha

deambulación y no cede con analgésicos. El cuadro gastrointestinal se resuelve al segundo día de hospitalización sin complicaciones.

Recibe tratamiento con cámara hiperbárica sin éxito, pues no granula y cicatriza muy lento. Le realizan una ecografía arterio-venosa de miembros inferiores donde se evidencia un flujo mínimo, desmodulado a nivel del tercio superior de la arteria tibial posterior. Además, no se observa flujo en el resto de la tibial posterior, tibial anterior ni pedia, por lo cual se indica AngioTEM.

Consultan al servicio de cirugía vascular, le realizamos un doppler pletismográfico arterial de miembros inferiores donde se muestra Índice Tobillo-Braquial (ITB): 0,1 e Índice Dígito-Braquial (IDB): 0

en el lado derecho, con lo cual se hace el diagnóstico de isquemia crítica crónica nivel pre gangrena de miembro inferior derecho. En miembro inferior izquierdo se encuentra ITB: 0,68 pero con IDB normal.

En revisión del AngioTEM se observa estenosis de arteria iliaca común derecha mayor al 80% en el tercio medio y distal, además de obstrucción total de arterias iliacas internas bilaterales e iliaca externa derecha, con recanalización distal en el origen de la arteria femoral común a partir de una importante arteria circunfleja profunda ipsilateral, observándose, además, ausencia de colaterales en la zona que fue irradiada hace 5 años (**Figura 2**). El conjunto de hallazgos permite hacer el diagnóstico por imágenes de enfermedad arterial probablemente



**Figura 2.** **A.** En AngioTEM se observa estenosis de arteria iliaca común derecha mayor al 80% en el tercio medio y distal (flecha azul), además de obstrucción total de arterias iliacas internas bilaterales (flechas amarillas) e iliaca externa derecha (flecha roja), con recanalización distal en el origen de la arteria femoral común a partir de una importante arteria circunfleja profunda ipsilateral, observándose, además, ausencia de colaterales en la zona irradiada hace 5 años. **B.** Se muestran arterias adelgazadas debido al flujo disminuido. **C.** Diagrama de bypass fémoro-femoral.

**Tabla 1.** Comparación de Índice Tobillo-Braquial (ITB) e Índice Dígito-Braquial (IDB) pre y post Bypass femoro-femoral.

	Derecho		Izquierdo	
	Pre	Post	Pre	Post
ITB TA	0,13	0,88	0,83	0,89
ITB TP	0,13	0,94	0,68	0,96
IDB	0,00	0,72	0,65	0,72

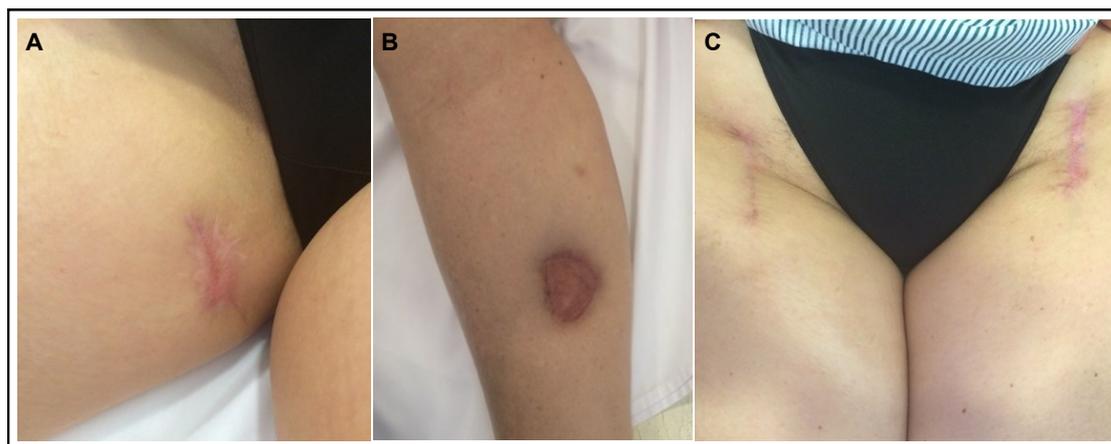
inducida por radiación.

La paciente es programada para aortografía abdominal, arteriografía de miembros inferiores y posible intervención endovascular. Durante el procedimiento, se intenta angioplastia de arteria ilíaca derecha, la que es infructuosa. Se realiza entonces arteriografía selectiva de arteria ilíaca izquierda, encontrándose permeable desde la aorta. Se realiza medición de presiones por método de *pull back* desde aorta, ilíaca izquierda y femoral sin hallar gradiente, por lo que se realiza un *bypass* fémoro-femoral de izquierda a derecha con injerto PTFE de 6mm anillado, sin complicaciones (**Figura 2**).

La paciente desde el PO inmediato presenta signos de mejoría, con buen pulso en ambos miembros inferiores. Se realiza curación de las heridas de lipectomía inmediatamente luego del procedimiento y se evidencia mejor color del tejido, además de sangrado que antes no presentaba. En los días post operatorios refiere mucho menos dolor, mejor movilidad, lo cual le permite caminar sin dificultad. Por otro lado, durante el post operatorio fue

necesario realizar curaciones diarias de las heridas operatorias, principalmente la del lado izquierdo pues se encontraba flogótica, incluso llegando a la dehiscencia de la piel, que evoluciona favorablemente. Las heridas de lipectomía presentaron gran mejoría en cada curación, siendo tratada por parte de cirugía plástica con colocación de cierre asistido por vacío (VAC). En el PO 12 la paciente refiere dolor en pie derecho, apreciándose leve aumento de volumen. Se realiza ecografía doppler donde se evidencia pequeño trombo en vena peronea derecha, el cual es tratado con anticoagulación, que continúa con buena evolución. Es dada de alta en el PO 17 caminando sin mayores molestias y las heridas granuladas.

En consulta ambulatoria luego de 3 meses de la cirugía, las heridas operatorias se encuentran cerradas. La herida de lipectomía en la pierna derecha fue tratada con injerto de piel por parte de cirugía plástica sin complicaciones. Se realiza doppler pletismográfico de control donde se evidencia en miembro inferior derecho ITB: 0,88 (TA) y 0,94 (TP) e IDB: 0,72, mientras que en el miembro inferior izquierdo ITB: 0,89 (TA), 0,96 (TP)



**Figura 3.** PO 3 meses: **A.** Herida de resección de lipoma en muslo cerrada. **B.** Herida de resección de lipoma en pierna cerrada post colocación de injerto. **C.** Heridas operatorias de Bypass fémoro-femoral. La inguinal izquierda requirió curaciones post operatorias por estar en zona irradiada y tener tejidos comprometidos.

e IDB 0,72. Hay presencia de pulsos distales y buen llenado capilar de ambos miembros inferiores. La paciente no presenta dolor y deambula sin claudicar (Tabla 1, Figura 3).

## DISCUSIÓN

El daño vascular por radiación ocurre inicialmente con una injuria a la capa endotelial, la cual es extremadamente sensible a ésta, provocando con el tiempo fibrosis y aterosclerosis acelerada.<sup>5</sup> Además, la radiación también produce inflamación y destrucción de la lámina elástica de vasos pequeños, lo que puede provocar dilataciones aneurismáticas; sin embargo, las arterias pequeñas tienden más a ocluirse, siendo las manifestaciones principales de esta patología más similares a la aterosclerosis.<sup>6</sup> La clínica depende del tiempo ocurrido luego de la radiación: lesiones tempranas (5 años) son debido a trombos murales, intermedias (dentro de 10 años) son relacionadas con oclusión asociada a pobre o nula formación de colaterales y lesiones tardías tardan hasta 25 años en presentarse y consisten en fibrosis periarterial con aterosclerosis acelerada.<sup>1</sup> En nuestro caso las lesiones fueron dentro de los primeros 7 años y con las características descritas en el grupo de lesiones intermedias, lo cual va de acuerdo a la bibliografía publicada.

Establecer un diagnóstico de enfermedad arterial inducida por radiación está basado en la historia clínica (antecedente de radioterapia en la zona afectada) y en los hallazgos angiográficos de las lesiones, pudiendo confirmarse el tipo de lesión con un estudio histológico. La evidencia de enfermedad vascular oclusiva exclusivamente en la zona irradiada, además de la pobre aparición de colaterales es altamente sugestiva de enfermedad arterial inducida por radiación.<sup>7</sup> En el caso presentado, la paciente presentaba angiográficamente la oclusión de la arteria iliaca externa derecha y ambas arterias ilíacas internas, con pobre formación de colaterales y ninguna evidencia de patología arterial fuera de la zona irradiada. Estas características son altamente sugestivas de enfermedad post radiación puesto que en la enfermedad aterosclerótica siempre hay colaterales y evidencia de enfermedad vascular en otras regiones. Además presentaba una historia de complicaciones intestinales y óseas ya descritas como consecuencia de radiación. En el caso presentado por Won *et al*,<sup>5</sup> se aprecia un hallazgo angiográfico similar en una paciente con antecedente de radioterapia por cáncer de cuello uterino, con oclusión desde la arteria iliaca común derecha hasta la arteria poplítea, además de presentar anteriormente un episodio de isquemia intestinal el cual requirió resección de intestino delgado.

En casos de lesión en la arteria aorta e ilíacas, las

lesiones cortas pueden ser tratadas con angioplastia o *stents*, teniendo la ventaja de evitar cirugía en la zona irradiada debido a la pobre calidad de tejido y la mayor probabilidad de infecciones sin embargo, se recomienda que las lesiones largas sean tratadas con *bypass* desde y hasta arterias sanas por fuera del campo previamente irradiado.<sup>1,8</sup>

## 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. Taylor PT. Radiation-induced arterial disease. En: Parvin SD, Earnshaw JJ. Rare Vascular Disorders: A practical guide for the vascular specialist. UK, TFM, 2005. pp. 59-64.
2. Brown KR, Rzcuidlo E. Acute and chronic radiation injury. J Vasc Surg. 2011 Jan;53(1 Suppl):15S-21S.
3. Russell NS, Hoving S, Heeneman S, Hage JJ, Woerdenman LA, de Bree R, et al. Novel insights into pathological changes in muscular arteries of radiotherapy patients. Radiother Oncol 2009;92:477-83.
4. Gaugler MH, Drouet F, Krempf Michel. Radiothérapie et athérome Données et questions actuelles (Radiotherapy and atherosclerosis: current data and issues). Med Sci (Paris). 2010;26:740-6.
5. Won KB, Kim BK, Ko YG, Hong MK, Choi D, Jang Y. Arterial Occlusive Disease Complicating Radiation Therapy of Cervical Cancer. Yonsey Med J 2012;53:1220-23.
6. Landry GJ, Edwards JM. Nonatherosclerotic Vascular Disease. En: Moore WS. Vascular and Endovascular Surgery: A Comprehensive Review. EUA, SES, 2006. pp. 107-140.
7. Jurado JA, Bashir R, Burket MW. Radiation-induced peripheral artery disease. Catheter Cardiovasc Interv 2008;72:563-8.
8. Warrington KJ, Cooper LT. Vasculitis and Other Uncommon Arteriopathies. En: Cronenwett JL, Johnston KW. Rutherford's Vascular Surgery. EUA. SES, 2014. pp. 1154-1166.

**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/>

## **Síndrome de Teratoma en Crecimiento: Reporte de Caso.**

Growing teratoma syndrome: case report.

**Fernando Valencia<sup>1</sup>, Fátima Muro<sup>1</sup>, Hugo Fuentes<sup>1</sup>, Carlos Morante<sup>2</sup>, Alberto de la Guerra<sup>3</sup>, Abraham Salas<sup>4</sup>, Henry L. Gómez<sup>1</sup>.**

1, Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

2, Departamento de Urología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

3, Departamento de Cirugía de Tórax, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

4, Departamento de Cirugía en Cabeza y Cuello, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

### **RESUMEN**

El cáncer de testículo es la neoplasia más frecuente en el adulto joven. La prevalencia del síndrome de teratoma en crecimiento luego de un Tumor de Células Germinales (TCG) tipo No Seminoma va del 1,9 al 7,6%. Se presenta el caso de un varón de 25 años, sin antecedentes relevantes, con tumor testicular derecho de 04 meses de evolución. La evaluación inicial mostró metástasis a nivel pulmonar y retroperitoneal. Fue tratado en otra institución, donde realizaron orquiectomía radical, con el diagnóstico: TCG tipo No Seminoma EC IIB, recibió 2 cursos de BEP con progresión de enfermedad por RECIST, por lo que recibió 2 cursos de TIP, con progresión de enfermedad en retroperitoneo a pesar de mayor descenso del marcador tumoral. Luego fue admitido en nuestra institución, se realizó linfadenectomía retroperitoneal, con reporte de teratoma maduro viable. Posteriormente presentó recurrencia retroperitoneal, y se realizó linfadenectomía, con informe de Teratoma maduro en todos los compartimentos. Finalmente se realizó disección radical del cuello y resección de tumor cérvico-mediastinal con reporte de patología compatible con Teratoma maduro.

*Palabras clave: Síndrome de Teratoma creciente, tumor células germinales.*

### **ABSTRACT**

Testicular cancer is the most frequent malignancy in male young adults. The prevalence of the growing teratoma syndrome after a non seminoma germ cell tumor is 1.9 to 7.6%. We present the case of a 25 years old male, with no relevant history, and with right testicular tumor of 04 months. The initial evaluation showed lung and retroperitoneal metastasis. He was initially treated at another institution, where underwent orchiectomy with diagnosis: Non seminoma GCT, stage IIIB; he was treated with 2 cycles of BEP with disease progression by RECIST criteria, therefore he received 2 cycles of TIP with disease progression in the retroperitoneum despite greater decrease in tumor marker. After that, he was admitted at our institution, he underwent retroperitoneal lymphadenectomy, with pathology report: Mature teratoma. Then had recurrence in the retroperitoneum, therefore he underwent lymphadenectomy again, with pathology report: Mature teratoma in all compartments. Finally he underwent a radical neck dissection and resection of cervical-mediastinal tumor with pathology report: Mature teratoma.

*Keywords: Growing teratoma syndrome, non-seminomatous germ cell tumors.*

### **Autor para correspondencia:**

Fernando Valencia Juarez

Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Angamos Este 2520, Surquillo 15038

Lima 34 – Perú

Teléfono: ++511 2016500

Email: dr.fvalenciaj@gmail.com

Recibido el 19 de Agosto de 2015

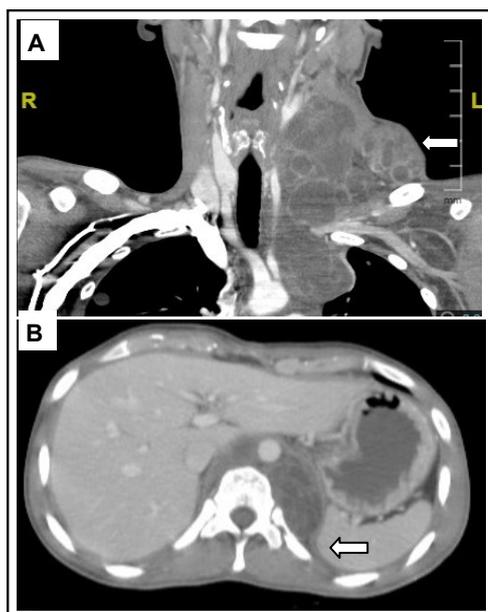
Aceptado para publicación el 29 de Setiembre de 2015

### **INTRODUCCIÓN**

Según el *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), se estiman 8430 nuevos casos de cáncer de testículo el 2015, que representan el 0,5% de todos los casos nuevos de cáncer en los Estados Unidos y se estima que aproximadamente el 0,4% de los hombres serán diagnosticados de cáncer de testículo en algún punto de sus vidas, asimismo se considera el cáncer de testículo como la neoplasia más frecuente en el adulto joven (20 a 34 años), mientras que en el Perú la estadística revela que para el año 2005 la tasa cruda de incidencia fue de 3,49 casos por cada 100 000

habitantes y según GLOBOCAN se proyectaron 219 casos nuevos de cáncer de testículo en nuestro país.<sup>1-3</sup> Por otro lado, la prevalencia del síndrome de teratoma en crecimiento luego de Tumor de Células Germinales (TCG) tipo No Seminoma de testículo va del 1,9 al 7,6%, en tanto que en ovario aun no está determinado.<sup>4</sup> La edad media de presentación es 23 años. Las recurrencias se producen hasta en 60% de los casos de tumores primarios con histología que contiene teratoma.<sup>5</sup>

El síndrome de teratoma en crecimiento fue descrito por primera vez por DiSaia en 1977, en tres pacientes con tumor de células germinales del



**Figura 1. A.** Conglomerados ganglionares hipodensos con captación periférica de la sustancia de contraste en regiones supra e infra claviculares y el mediastino superior de 15,4 x 9,6 cm. **B.** Adenopatías con centro hipodenso en probable relación a necrosis y/o degeneración quística con septos internos y captación periférica de la sustancia de contraste en región retrocrural de 8,3 x 5,2 cm.

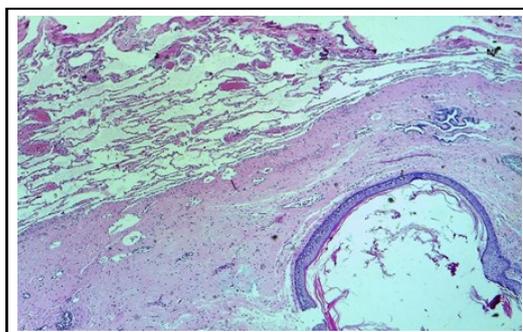
ovario con metástasis retroperitoneal. Se le administró quimioterapia adyuvante y posteriormente linfadenectomía de las masas persistentes; se encontró tejido de teratoma maduro metastásico en todas ellas. El autor sugeriría una posible retroconversión quimioterapéutica o destrucción *in situ* del tejido inmaduro.<sup>6</sup>

El término fue acuñado por Logothetis *et al.* en 1982 para describir una rara entidad caracterizada por crecimiento de masas metastásicas a pesar del tratamiento sistémico y marcadores séricos normales,<sup>7</sup> la histología de las lesiones resecaadas revelaba elementos de teratoma maduro benigno, sin componente de tumor de células germinales viable; los criterios para definir esta entidad son: a) Tumor de células germinales no seminoma metastásico, b) incremento del tamaño de las lesiones metastásicas en imágenes seriadas durante o luego de la quimioterapia sistémica para cáncer de testículo, c) marcadores tumorales séricos normales o una explicación fisiológica para la presencia de marcadores anormales. El diagnóstico se confirma por la presencia de

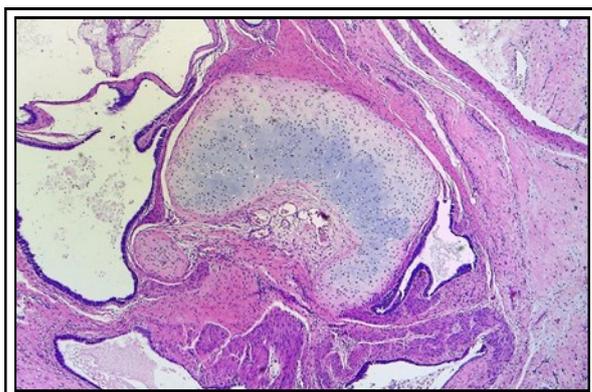
teratoma maduro y la ausencia de células germinales neoplásicas en el espécimen quirúrgico.<sup>8</sup>

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Acudió a consulta un paciente varón de 25 años, sin antecedentes de relevancia, con historia de tumor testicular derecho de 04 meses de evolución. La evaluación inicial con tomografías de tórax, abdomen y pelvis revelaron nódulos de apariencia secundaria menores de 12mm en ambos campos pulmonares, proceso expansivo en compartimento retrocrural y vascular del retroperitoneo, que ejerce efecto de masa desplazando la aorta abdominal anteriormente y desplazando lateralmente el riñón izquierdo, elonga la arteria renal izquierda, desplaza la vena cava inferior y mide 12x9cm, el resto de los órganos de características normales. Fue tratado en otra institución donde le realizaron orquiectomía radical derecha, el reporte de patología describió a un tumor de células germinales no seminoma (90% teratoma inmaduro, 10% seno endodermal), los marcadores tumorales luego de la cirugía fueron: AFP: 7500ng/mL, HCG: 0,2mUI/mL, DHL: 778 U/L;



**Figura 2.** Teratoma maduro (nódulo pulmonar) se observa la presencia dentro del parénquima pulmonar (alveolos en al parte superior izquierda) de un área fibrosa con presencia de epitelio escamoso en su centro (área inferior derecha) y epitelio bronquial atrapado.



**Figura 3.** Teratoma maduro: se observa la presencia de los diferentes elementos derivados de las capas germinativas; área condroide (centro), filete nervioso (izquierda), fragmento de musculo liso (abajo) y múltiples áreas glandulares (periferia).

se llegó al diagnóstico de tumor de células germinales tipo no seminoma estadio clínico IIIB. Recibió 2 cursos de BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino) con disminución del marcador tumoral, sin embargo tuvo progresión de enfermedad a nivel retroperitoneal, mediastinal y nódulos pulmonares según evaluación radiológica, por lo que recibió segunda línea de tratamiento también en otra institución con dos cursos de TIP (paclitaxel, ifosfamida y cisplatino), con progresión radiológica a nivel retroperitoneal y mediastinal, sin embargo paradójicamente tuvo mayor descenso del marcador tumoral (AFP: 70,69ng/mL, HCG: 0,86mUI/mL, DHL: 497 U/L) con lo cual fue admitido en nuestra institución. Se realizó revisión sistemática de las imágenes y en vista de descenso de marcador tumoral a pesar de progresión de enfermedad sugestiva de componente quístico, se realizó linfadenectomía retroperitoneal de rescate, resección de cordón espermático, nefrectomía simple izquierda, linfadenectomía pélvica bilateral, adrenalectomía izquierda, con reporte de patología: Teratoma maduro viable (**Figura 3**), y se solicitó evaluación por cirugía de tórax para posibilidad de metastasectomía. Cinco meses después mientras se planificaba cirugía cervico-mediastinal, presentó recurrencia retroperitoneal, por tal motivo se realizó Linfadenectomía pelviana, retrocrurol, paraaórtica, resección de implantes peritoneales múltiples, biopsia de nódulos del lóbulo pulmonar derecho, resección de tumor mediastinal posterior, con informe de patología: Teratoma maduro viable en todos los compartimentos disecados. Finalmente se ha realizado disección radical del cuello y resección de tumor cérvico-mediastinal con reporte de patología compatible con Teratoma maduro viable en compartimento cervical, mediastinal y nódulo pulmonar.

## DISCUSIÓN

Por definición teratoma es un tumor que contiene más de una capa de células germinales en varios estadios de diferenciación. El teratoma maduro se asemeja a estructuras benignas y el teratoma

inmaduro no tiene diferenciación de ecto, meso ni endodermo. En contraste el teratoma maligno o teratocarcinoma, sí tiene células malignas.<sup>9</sup>

Se ha planteado diversas teorías: 1) La quimioterapia destruye el componente de células inmaduras, dejando sólo elementos de teratoma maduro; esta teoría se refuerza en un estudio que menciona que el 94% de todos los teratomas metastásicos tienen el mismo origen clonal que el tumor testicular primario;<sup>10</sup> estos tumores tienen pérdida de la heterozigocidad (LOH) en 1p36, 9p21, 9q21, 13q22, 13q31, 18q21 and 18q22, 2) La quimioterapia altera la cinética celular conduciendo a una transformación de una célula germinal totipotencial en teratoma maduro benigno, 3) Diferenciación espontánea e inherente de las células malignas en tejido benigno, como se ya se ha sugerido en modelos de ratones con teratocarcinoma, 4) metástasis de teratoma maduro no detectado en el tumor primario.

En su historia natural, los teratomas tienen un potencial biológico que fue descrito por Carver y colaboradores. Luego de la orquidectomía radical, en alrededor del 42% de los casos se describió componente de teratoma. De estos, 67 a 81% tuvieron teratoma retroperitoneal cuando se realizó la linfadenectomía; en cambio este porcentaje fue menor cuando el tumor primario del testículo no tenía componente de teratoma. Por otro lado, 44% de los pacientes sometidos a linfadenectomía retroperitoneal luego de quimioterapia de inducción, presentaba teratoma en el tumor residual, mientras que solo 10 a 15% tuvieron células tumorales viables. Las principales características que predicen la existencia de teratoma retroperitoneal fueron la presencia de teratoma o tumor del seno endodermal en el testículo resecado, asimismo se consideró a la variación del tamaño ganglionar antes y después de la quimioterapia y aquella enfermedad que no requería quimioterapia de rescate.<sup>11</sup>

El crecimiento de los teratomas retroperitoneales puede atribuirse a la presencia de lesiones quísticas

tensas y expansivas o a masas firmes. Estas lesiones crecen en promedio de 0,7cm a 12,9ml por mes.<sup>8</sup> Asimismo es conocido que estos tumores característicamente son tanto quimio como radioresistentes.

El tratamiento de elección es quirúrgico, con la resección completa de las masas, de preferencia en el mismo acto quirúrgico y tan pronto sea posible para evitar problemas como compresión, obstrucción o invasión de estructuras adyacentes, además de evitar la degeneración maligna. La linfadenectomía retroperitoneal debe ser extensa, incluyendo la zona retrocruval. Se puede realizar cirugía laparoscópica, pero está indicada para lesiones menores de 5cm.<sup>12</sup> Cuando existan lesiones mediastinales, supraclaviculares o inguinales persistentes, también deben ser removidas. Se han reportado tasas de recurrencia de 72 a 83% con resecciones parciales, comparado con 0 a 4% en aquellos pacientes que se logró una resección completa.<sup>8,13</sup>

En casos en los que la resección no fuese posible, se ha intentado el uso de interferón alfa-2beta,<sup>14</sup> terapia biológica target con bevacizumab,<sup>15</sup> sin embargo ha tenido pobres tasas de respuesta, así como el uso de inhibidores de ciclinas dependientes de kinasa 5/6 (CDK 4/6).<sup>16</sup>

## CONCLUSIONES

A pesar de que es poco frecuente, el síndrome de teratoma en crecimiento debe ser reconocido a tiempo y tratado quirúrgicamente con resección completa y tan pronto sea posible para evitar un deterioro posterior, que puede llevar a un pronóstico sombrío, ya que hasta el momento no se dispone de suficiente evidencia para el uso de tratamiento sistémico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/), based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015.
2. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana – Volumen IV. Estudio de incidencia y mortalidad. 2004-2005.
3. International agency for research on cancer (IARC). Globocan 2012: estimated cancer incidence mortality

and prevalence worldwide in 2012 Lyon CEDEX 08, France 2012. Available from: [http://globocan.iarc.fr/pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/pages/fact_sheets_population.aspx).

4. Gorbatiy V1, Spiess PE, Pistors LL. The growing teratoma syndrome: Current review of the literature. *Indian J Urol.* 2009;25:186-9.
5. Ponce de León Roca J, Villavicencio Mavrich H. Growing teratoma syndrome. *Arch Esp Urol.* 2000;53(6):547-52.
6. DiSaia PJ, Saltz A, Kagan AR, Morrow CP. Chemotherapeutic retroconversion of immature teratoma of the ovary. *Obstet Gynecol.* 1977;49:346-50.
7. Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, Johnson DE. The growing teratoma syndrome. *cancer.* 1982;50:1629-35.
8. Spiess PE, Kassouf W, Brown GA, Kamat AM, Liu P, Gomez JA et al. Surgical management of growing teratoma syndrome: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol.* 2007;177:1330-4.
9. Sesterhenn IA, Davis CJ Jr. Pathology of germ cell tumors of the testis. *Cancer Control.* 2004;11:374-87.
10. Jones TD, Wang M, Sung MT, Zhang S, Ulbright TM, Eble JN, et al. Clonal origin of metastatic testicular teratomas. *Clin Cancer Res.* 2006;12:5377-83.
11. Carver BS, Bianco FJ Jr, Shayegan B, Vickers A, Motzer RJ, Bosl GJ, et al. Predicting teratoma in the retroperitoneum in men undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol.* 2006;176:100-3.
12. Steiner H, Peschel R, Janetschek G, Höltl L, Berger AP, Bartsch G et al. Long-term results of laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: a single-center 10-year experience. *Urology.* 2004;63:550-5.
13. Andre F, Fizazi K, Culine S, Droz J, Taupin P, Lhomme C, et al. The growing teratoma syndrome: Results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer.* 2000;36:1389-94.
14. Postovsky S, Epelbaum M, Ben Itzhak D, Beck K, Ben Arush MW. Growing teratoma syndrome treated by interferon alpha-2beta: case report and literature review. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004;21:9-16.
15. Mego M, Reckova M, Sycova-Mila Z, Obertova J, Brozmanova K, Salek T et al. Bevacizumab in a growing teratoma syndrome: case report. *Ann Oncol.* 2007;18:962-3.
16. Vaughn DJ, Flaherty K, Lal P, Gallagher M, O'Dwyer P, Wilner K, et al. Treatment of growing teratoma syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 423-424.

**Declaración de conflictos de intereses:** HG es editor de Carcinosis. 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/>

## Ácidos nucleicos tumorales circulantes en plasma como nuevo método no invasivo para detección y monitoreo de cáncer

Circulating cell-free nucleic acids in plasma as a new non-invasive method for detection and monitoring of cancer

José Buleje<sup>1</sup>, Jaime Ponce<sup>2</sup>, María Luisa Guevara-Fujita<sup>1</sup>, Alexis Murillo<sup>1</sup>, Ricardo Fujita<sup>1</sup>.

1, Centro de Genética y Biología Molecular. Facultad de Medicina Humana. Universidad de San Martín de Porres.

2, Unidad de la mama. Oncosalud.

### RESUMEN

El desarrollo de métodos mínimamente invasivos y no invasivos para la detección y monitoreo de tumores sigue siendo uno de los principales desafíos en la oncología. Los cambios en la secuencia o expresión de los ácidos nucleicos sirven como marcadores de tumores. El DNA o RNA del tumor pueden ser encontrados como ácidos nucleicos libres circulantes (cfNA) en sangre o plasma se componen de pequeños fragmentos de ácido nucleico no asociados con células u otro componente celular. Una de las aplicaciones más inmediatas de los cfNAs se denomina "biopsia líquida", que consiste en el muestreo en sangre en reemplazo de la biopsia de tumor o cirugía. Los cfNAs servirán tanto para el diagnóstico molecular, detectar tempranamente la recurrencia, así como para monitorear la respuesta a la terapia.

**Palabras clave:** DNA tumoral circulante, cfNAs, no invasivo, cáncer de mama.

The development of minimally invasive and no invasive methods to detect and monitor tumors continues to be a major challenge in oncology. Changes of sequence or expressions of nucleic acids are used as tumor markers. Tumor DNA or RNA can be assessed in peripheral blood: cell-free circulating tumor DNA (cfNAs) composed of small fragments of nucleic acid that are not associated with cells or cell components. One of the immediate applications of cfNAs has been termed the "liquid biopsy", that is the sampling from blood instead of using tumor aspirate or surgery. The cfNAs or liquid biopsies are particularly valuable for molecular diagnosis, early detection of recurrence as well as monitoring treatment response.

**Keywords:** Cell-free circulating tumor DNA, cfNAs, noninvasive, breast cancer.

### Autor para correspondencia:

José Luis Buleje Sono

Centro de Genética y Biología Molecular. Facultad de Medicina Humana. Universidad San Martín de Porres.

Dirección: Av Alameda del Corregidor 1531, La Molina, Lima 12.

Teléfono: (511) 3652300

Email: [jbulejes@usmp.pe](mailto:jbulejes@usmp.pe)

Recibido el 9 de Diciembre de 2015

Aceptado para publicación el 21 de Diciembre de 2015

### INTRODUCCIÓN

En el año 1948, Mandel y Métais describieron por primera vez la presencia de ácidos nucleicos circulantes (cfNAs) en sangre de humanos. Esto provocó poca atención de la comunidad científica y no fue hasta 1977 cuando León y colaboradores reportaron que el cfNA estaba presente en un rango de concentraciones entre 0 y 2ug/mL en el suero de pacientes con cáncer de mama y que era posible analizar variaciones en la cantidad, dependiendo del estado de la enfermedad y la respuesta a tratamiento recibido por los pacientes.<sup>1-3</sup> En 1994 la importancia de los cfNAs es reconocida en el diagnóstico por la detección de fragmentos del gen KRAS mutado en sangre de pacientes con cáncer de mama.<sup>4</sup>

El seguimiento del proceso neoplásico y la evaluación de tratamientos propuestos es realizado

generalmente a través de una biopsia de tumor, lo que implica un riesgo quirúrgico, posibilidad de metástasis y resta la posibilidad de realizar extracciones consecutivas en cortos periodos de tiempo. Por ello, la detección de cfNA en plasma o suero puede ser empleada como una "biopsia líquida" que provee de información genética y epigenética asociada a la proliferación anormal de células, con la posibilidad de evaluar genes asociados a neoplasia de órganos específicos o aquellos implicados en procesos de regulación celular. Sin embargo, el nivel de cfNA también puede ser afectado por enfermedades inflamatorias, lesiones benignas y trauma tisular.<sup>4</sup>

Cabe resaltar que el ADN de las células tumorales muestra alteraciones que no están presentes en las células normales y que tales alteraciones también pueden ser detectadas en el ADN circulante de pacientes neoplásicos.<sup>5</sup> Es por ello que la detección

de cfNAs en plasma podría servir para numerosas aplicaciones de diagnóstico y evaluación lo que reduciría la necesidad de biopsias de tejido tumoral. El uso de sangre ofrece la posibilidad de tomar muestras repetidas, permitiendo monitorear los cambios en cfNAs durante el curso natural de la enfermedad o durante el tratamiento del cáncer. Esto permitirá a los médicos tomar decisiones informadas de tratamiento basadas tanto en la composición genética única de tumor de cada paciente, y la probabilidad de que el tumor todavía está presente después de la terapia (Figura 1).

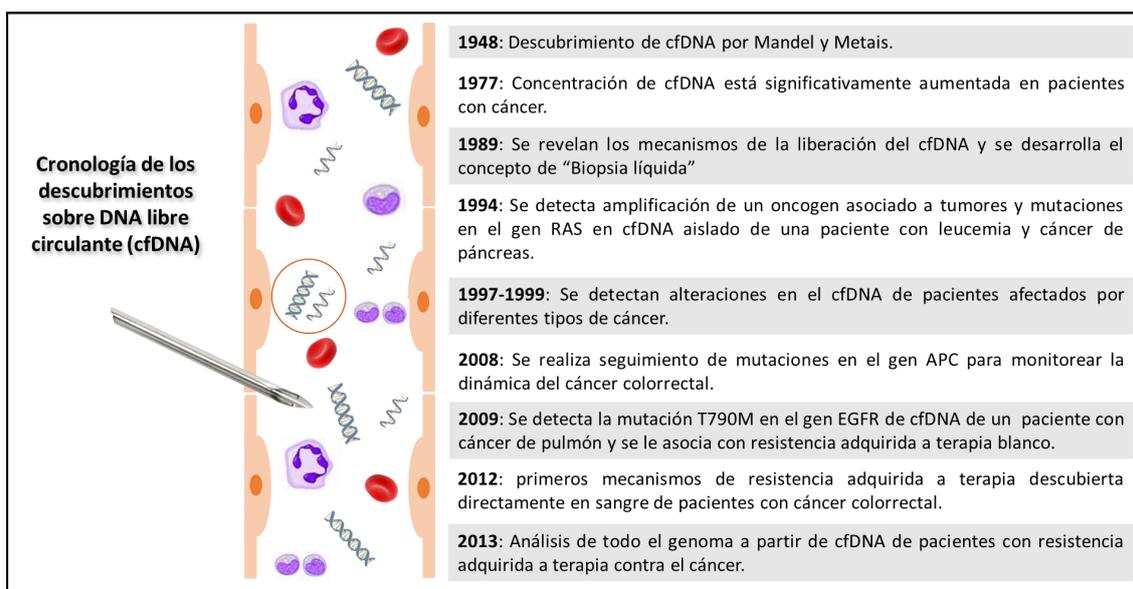
### ORIGEN DE LOS cfNAs

Se han sugerido varios mecanismos, aunque está por demostrar cuál es la principal vía de liberación de los cfNAs al torrente sanguíneo. Uno de los principales contribuidores del origen de los cfNAs es la apoptosis de los linfocitos.<sup>6</sup> Se ha encontrado que en sangre periférica de pacientes con cáncer, existe un incremento en el número de estos linfocitos en comparación con sujetos sanos, lo cual podría explicar la diferencia en los niveles de ADN circulante.<sup>6</sup> La apoptosis en los linfocitos de pacientes con cáncer podría ser causada por la expresión de factores solubles por parte del tumor, tales como Fas ligando, permitiendo así que el tumor evada la respuesta inmune.<sup>7</sup>

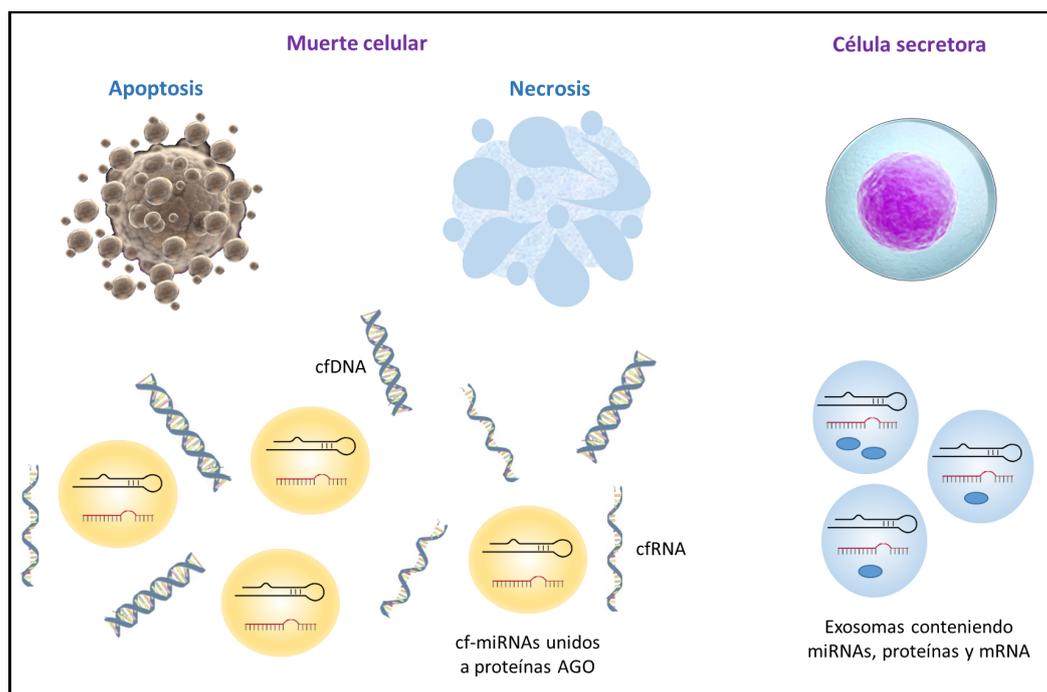
Otra fuente de los cfNAs al torrente sanguíneo es la necrosis. Según el trabajo de Li *et al.*, el incremento de ADN libre detectado en el medio de cultivo de

células de adenocarcinoma de mama coincidiría con procesos de muerte celular. En los tejidos cancerosos es posible encontrar una gran cantidad de células necróticas que son fagocitadas generalmente por macrófagos. Este proceso genera una liberación de aproximadamente 3,3% de material nuclear al tejido circundante y ha sido verificado en cultivos *in vitro*,<sup>8,9</sup> donde se encuentran distintos niveles de cfDNA en función al estado fisiológico y patológico del evento neoplásico. Por otro lado, los fragmentos de cfNAs liberados de las células necróticas y presentes en el plasma sanguíneo muestran, a diferencia de la apoptosis, fragmentos de DNA con un elevado peso molecular.<sup>10</sup>

Finalmente, otros autores indican que existe una liberación activa de estos cfNAs por parte de las células vivas. A pesar que el ácido ribonucleico suele ser más inestable que el DNA, las versiones circulantes de estos ácidos nucleicos están caracterizadas por una evasión de la degradación en sangre y otros fluidos.<sup>11</sup> La estabilidad señalada ha sido explicada parcialmente mediante la formación de complejos lipoproteicos con estructuras pertenecientes a vesículas de membrana o exosomas, los cuales son secretados por muchos tipos celulares y pueden jugar un papel importante en la señalización intercelular. La importancia de los exosomas está basada en su contenido de mRNA, miRNAs y proteínas.<sup>12,13</sup> También se ha encontrado DNA en el interior de los exosomas y ha sido relacionado con estadios iniciales de gliomas y



**Figura 1.** Cronología de los descubrimientos sobre los ácidos nucleicos circulantes. Adaptado de Genome Biol. 2014; 15 (8): 449.



**Figura 2.** Liberación de los ácidos nucleicos al torrente sanguíneo. Los productos finales de la apoptosis son fragmentos pequeños de ADN y/o ARN, mientras que los productos de la necrosis son fragmentos de mayor tamaño. La secreción de vesículas comprende una cantidad significativa de miRNAs. Adaptado de Schwarzenbach et al., 2014. *Nature Reviews Clinical Oncology* 11, 145–156 (2014).

cáncer colorrectal.<sup>14,15</sup> Estos elementos han sido sindicados como factores que interfieren en la expresión de supresores tumorales y preparan nuevas regiones celulares para el proceso metastásico (**Figura 2**).<sup>16</sup>

### cfNAS Y CÁNCER

Varios estudios han propuesto el uso de la cuantificación de cfDNA en plasma como un método para el tamizaje de cáncer de colon, mama y pulmón. En pacientes con cáncer de mama, los niveles plasmáticos de cfDNA también han sido relacionados con variables clínico-patológicas, tales como tamaño, estadio de tumor, compromiso nodal (ganglionar), nivel y estado del gen HER2.<sup>17</sup> Por otro lado, Huang y colaboradores encontraron que las concentraciones de cfDNA en plasma fueron mayores en pacientes con cáncer de mama comparados con pacientes con tumores benignos, indicando la capacidad de discriminación entre lesiones malignas y benignas.<sup>18,19</sup> Adicionalmente, las mediciones de la integridad de cfDNA mediante cuantificación de fragmentos cortos y largos de DNA de secuencias Alu (secuencias repetidas no codificantes), han generado resultados promisorios en los cuales se demuestra que la integridad de las secuencias Alu permite establecer estadios iniciales de metástasis.<sup>20</sup>

### VARIACIONES EN EL NÚMERO DE COPIAS Y MUTACIONES EN cfDNA

En pacientes con cáncer de mama, una amplificación del gen HER2 se relaciona con mal pronóstico además de predecir el efecto de la terapia dirigida contra HER2. Actualmente los pacientes son seleccionados basados en estudios de inmunohistoquímica (IHC) y fluorescencia (FISH), técnicas semicuantitativas que requieren una muestra del tumor, por consiguiente no es factible realizar mediciones seriadas a lo largo del tratamiento. Esta necesidad de métodos no invasivos ha generado el desarrollo de nuevas aplicaciones, como la detección de cfDNAs a partir de plasma. Esto permite monitorizar el tratamiento recibido, por ejemplo, en pacientes que han desarrollado cáncer de mama y que son tratadas con trastuzumab junto con quimioterapia.<sup>21</sup> Aproximadamente el 40% de los casos de cáncer de mama presentan mutaciones en el gen PIK3CA e involucra hotspots en los exones 9 y 20. Se ha reportado que tumores de pacientes con mutaciones en PIK3CA son más sensibles a la inhibición terapéutica de la vía PI3K. Debido a la falta de accesibilidad de muestras tumorales para realizar seguimiento y monitorizar tratamiento, se propone como alternativa el uso de cfDNA para el análisis de estas mutaciones y permitir un tratamiento

personalizado basado en una técnica mínimamente invasiva.<sup>22</sup>

### **METILACIÓN DE cfDNA**

Algunos estudios han establecido el valor pronóstico de la presencia de DNA metilado en el suero de pacientes con cáncer de mama, indicando que pacientes con DNA metilado en suero tienen un pronóstico pobre comparado con aquellos que no presentan metilación. También se ha reportado que estos pacientes con genes metilados y tratados con terapia neoadyuvante se correlaciona con la respuesta patológica. Por ejemplo, si el gen GSTP1 se encuentra metilado en cáncer de mama, esto se relaciona con la falta de respuesta a la terapia neoadyuvante, mientras que el gen RASSF1A no se encuentra metilado en pacientes que responden favorablemente a terapia neoadyuvante. En tal sentido, el poder establecer el estado de metilación de cfDNA puede reflejar cambios en el ambiente tumoral en respuesta a la quimioterapia y ayudaría a poder estratificar entre pacientes que responden, de aquellos que no responden a tratamiento con terapia neoadyuvante, además de caracterizar la susceptibilidad a tratamiento mediante agentes desmetilantes.<sup>23-25</sup>

### **miRNA CIRCULANTE EN PLASMA**

Recientemente se ha demostrado que los miRNAs juegan un papel importante en la oncogénesis, lo que abre nuevas oportunidades para el diagnóstico temprano de cáncer. La expresión de algunos miRNAs se correlaciona con subtipos moleculares y con algunas características del cáncer de mama, tales como grado y estado del receptor de estrógeno (ER). Así pues, el estudio de los miRNAs podría ser una herramienta de screening aceptable para la población general, y facilitaría la detección de cáncer sin realizar un procedimiento invasivo. Dentro de los miRNAs que se encuentran relacionados con el desarrollo del cáncer están: miR-16, miR-21, miR451, miR-145, miR-132, miR-202, miR-10b, miR-34a y miR-155; por lo que su identificación en plasma permitirá establecer biomarcadores para diagnóstico temprano de pacientes con cáncer de mama.<sup>26,27</sup> Recientemente se ha demostrado que la sobreexpresión de la combinación de miR-19a y miR-205 circulantes, pueden predecir la quimiosensibilidad del subtipo Luminal A de cáncer de mama a quimioterapia neoadyuvante de epirubicina junto con paclitaxel.<sup>28</sup> Shin y colaboradores demostraron que el miR-199a-5p circulante en plasma puede ser un marcador específico con valor diagnóstico y proporciona información sobre la terapia dirigida en el tratamiento de cáncer de mama triple negativo (TNBC).<sup>29</sup>

Por otro lado, García y colaboradores reportaron que los niveles en plasma de cfRNA de algunos genes específicos en pacientes con cáncer de mama

podrían servir como marcadores de pronóstico. En particular la presencia del mRNA de Ciclina D1 y Timidilato sintasa en plasma de pacientes con cáncer de mama considerada de "buen pronóstico" podría tener un rol como factor pronóstico y un indicador de respuesta a tratamiento. Así la presencia de sus mRNAs se asocia a falta de respuesta después de recaída. En pacientes tratadas con tamoxifen, la presencia de Ciclina D1 también se asoció con respuesta pobre.<sup>30</sup>

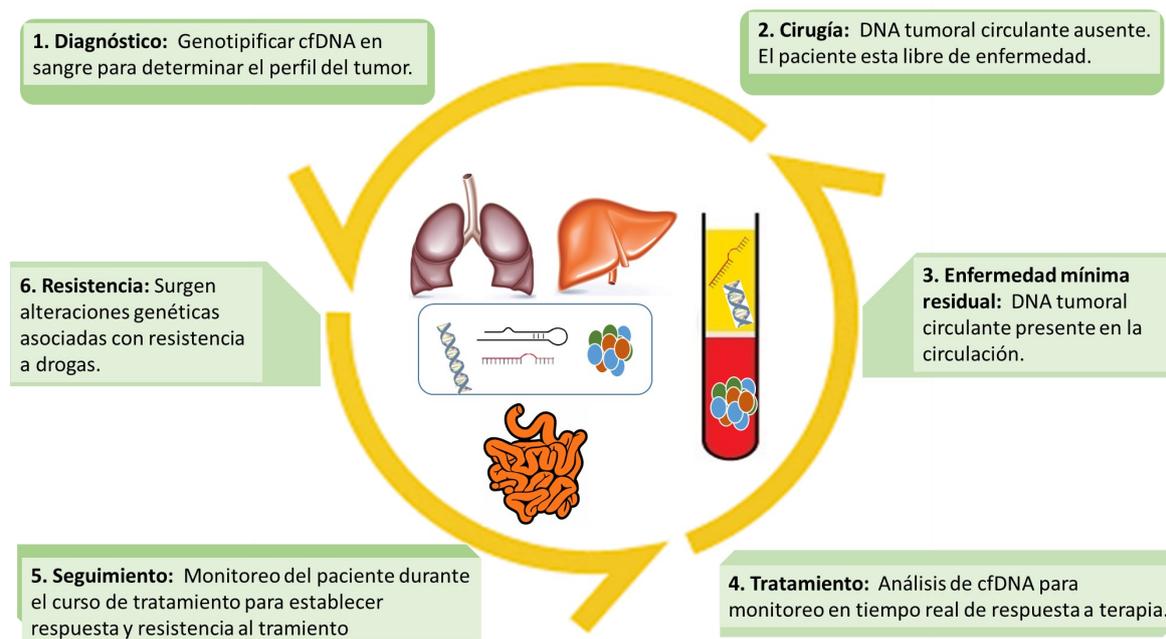
### **APLICACIONES DE LOS cfNAs EN LA CLÍNICA DEL CÁNCER**

#### **Monitoreo de enfermedad mínima residual**

Actualmente, la predicción de cuál paciente está "libre de enfermedad" después de la cirugía frente a aquellos que tengan enfermedad residual, depende en gran medida de parámetros clínicos y patológicos. Si no es detectada, la enfermedad mínima residual no tratada puede dar lugar a recurrencias. Esto lleva a que pacientes con alto riesgo por criterios clínicos y patológicos sean tratados con quimioterapia adyuvante, la cual sería innecesaria porque el paciente podría haber sido curado con cirugía o radioterapia solamente.<sup>31</sup>

La detección de cfDNA posterior a la cirugía/radioterapia sería un indicador de enfermedad residual y por lo tanto, las biopsias líquidas se podrían usar para identificar aquellos que se beneficiarían con terapia adyuvante, determinando aquellos pacientes que no se beneficiarían con un tratamiento innecesario. La detección de cfDNA luego de terminado un tratamiento de cirugía/radioterapia, indicaría la presencia de micrometástasis y un riesgo muy elevado de recaída, siendo indicado usar terapia neoadyuvante. Esto podría también indicar de manera temprana, la recaída y esta información se podría usar para realizar una terapia dirigida para el paciente (**Figura 3**).<sup>32</sup>

Un estudio prospectivo en el cual se analizó el DNA tumoral y el cfDNA para la búsqueda de mutaciones en el gen PIK3CA y monitoreo de enfermedad residual en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales fue desarrollado mediante secuenciación directa y PCR Digital, que da altos niveles en la sensibilidad y especificidad. Dicho trabajo fue la primera evidencia de que el enfoque de biopsia líquida puede usarse para identificar tanto pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos como los que tienen riesgo de recurrencia después de la cirugía.<sup>33</sup> Por otro lado, el estudio de la biopsia líquida también se puede usar para vigilar la dinámica de los tumores en un paciente con cáncer. Por ejemplo, medir las fluctuaciones de una mutación de un gen, durante el seguimiento a un paciente brinda una medida de la carga sistémica del tumor, porque los niveles de mutación en el cfDNA



**Figura 3.** Aplicaciones clínicas del análisis de ADN circulante. cfDNA se puede utilizar en (1) el diagnóstico (2,3) para detectar la enfermedad residual después de la cirugía, (4) para controlar la respuesta a la terapia y (5) el seguimiento, y (6) para detectar la resistencia. Adaptado de Siravegna and Bardelli et al., 2014. *Genome Biol.* 2014; 15(8): 449 .

disminuyen después de la cirugía e incrementan cuando nuevas lesiones aparecen.<sup>34</sup>

#### Seguimiento sobre evolución de resistencia a fármacos.

El seguimiento de la evolución del genoma de cáncer durante el tratamiento es una necesidad clínica insatisfecha. Hay que tener en cuenta que las biopsias de tejido revelan sólo una fracción de la heterogeneidad general de la enfermedad, especialmente en pacientes con enfermedad metastásica. Es justo decir que no existe ningún medio eficaz para evaluar la evolución molecular de la enfermedad durante el curso de la terapia en pacientes con múltiples lesiones metastásicas en órganos distintos. En contraste, el análisis cfDNA de tumor permite la identificación temprana de los cambios moleculares asociados con la resistencia a medicamentos y se puede repetir fácilmente varias veces en un mismo paciente.<sup>31</sup>

#### cfNAS Y CÁNCER

Varios estudios han propuesto el uso de la cuantificación de cfDNA en plasma como un método para el tamizaje de cáncer de colon, mama y pulmón. En pacientes con cáncer de mama, los niveles plasmáticos de cfDNA también han sido relacionados con variables clínico-patológicas, tales como tamaño, estadio de tumor, linfadenopatías, nivel y estado del gen Her2.<sup>17</sup> Por otro lado, Huang y

colaboradores encontraron que las concentraciones de cfDNA en plasma fueron mayores en pacientes con cáncer de mama comparados con pacientes con tumores benignos, indicando la capacidad de discriminación entre lesiones malignas y benignas.<sup>18,19</sup> Adicionalmente, las mediciones de la integridad de cfDNA mediante cuantificación de fragmentos cortos y largos de DNA de secuencias Alu (secuencias repetidas no codificantes), han generado resultados promisorios en los cuales se demuestra que la integridad de las secuencias Alu permite establecer estadios iniciales de metástasis.<sup>20</sup>

#### TECNOLOGÍA PREFERIDA DE DETECCIÓN DE cfNAS: PCR DIGITAL

Existen dos tecnologías basadas en la PCR para la detección y análisis de los cfNAS circulantes en plasma la qPCR y la dPCR. La PCR cuantitativa (qPCR) es una de las técnicas más poderosas y sensibles para análisis genéticos y se usa en múltiples aplicaciones que incluyen genotipificación, análisis de variantes SNPs, detección de patógenos y para "validación de moléculas blanco para los fármacos". Frecuentemente, se le combina con transcripción reversa para cuantificar la expresión (transcripción), el RNA mensajero (mRNA), RNA de interferencia (iRNA) y el micro RNA (miRNA) en células o tejidos. Esto ha revolucionado la forma en que uno enfoca la cuantificación del DNA o RNA

basado en la proporción del PCR total. El estudio de la variación en la secuencia de DNA es importante en muchas áreas de investigación. Sin embargo la qPCR no permite la identificación y cuantificación de cambios moleculares raros porque amplifican una mezcla de moldes de DNA del material de inicio.

La PCR Digital (dPCR) es un nuevo método para la detección de alelos (variantes) raros y cuantificación absoluta de ácidos nucleicos en una mezcla de muchas moléculas de DNA. El concepto se basa en la habilidad de detectar moléculas diana raras dentro de una mezcla con moléculas mayoritariamente normales. Aquí, las muestras son diluidas y divididas en varias reacciones paralelas, de manera que algunas alícuotas reciben una molécula blanco y otras no.<sup>35</sup> Luego la señal de cada reacción es detectada y registrada de análoga a digital permitiendo el análisis estadístico de los miles de productos en una reacción. La dPCR se ha usado en la cuantificación de alelos mutantes y la detección de desbalances en especímenes clínicos, brindando una herramienta para su estudio.

Finalmente, es necesario indicar que el análisis de los cfNAs puede ser aplicado a diferentes tipos de cáncer, por ejemplo, se han realizado estudios para determinar los niveles de cfDNA, así como la cuantificación y monitoreo de mutaciones somáticas asociadas con resistencia a inhibidores tirosina quinasa en pacientes con cáncer de pulmón.<sup>36,37,38</sup> De manera similar, se ha evaluado los niveles de cfDNA como biomarcador para detección temprana de cáncer gástrico<sup>39</sup> y como biomarcador pronóstico y predictivo de cáncer de colon.<sup>40</sup>

## CONCLUSIONES

Los ácidos nucleicos circulantes identificados en sangre circulante (biopsias líquidas) pueden incrementar la efectividad de la oncología, con beneficios potenciales para los pacientes y los sistemas de salud. La biopsia para los análisis genéticos y epigenéticos del tumor requieren cirugía y a menudo es confuso por la heterogeneidad genética intrínseca del tumor. Para evitar la necesidad de biopsias de tejido, las biopsias líquidas de plasma y suero son fuentes ideales para la extracción y vigilancia continua de los niveles de cfDNA. La identificación de marcadores (cambios genéticos y epigenéticos) de resistencia o predisposición a respuesta a tratamientos, puede facilitar el tratamiento personalizado de los pacientes con cáncer de mama y otros tipos de cáncer. Por ello, el análisis de cfDNA puede servir para el control (o vigilancia) de una respuesta a terapia e indicar si un tratamiento puede ser redundante o se requiere de otra forma de tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Mandel P, Métais P. Les acides nucléiques du plasma sanguin chez l'homme [The nucleic acids of blood plasma in humans]. C R Acad Sci Paris 1948; 142:241-243. Article in French.
- Schwarzenbach H. Circulating nucleic acids as biomarkers in breast cancer. Breast Cancer Research 2013; 15:211.
- Sozzi G, Conte D, Leon ME, Ciricione R, Roz L, Ratcliffe C, et al. Quantification of free circulating DNA as a diagnostic marker in lung cancer. J Clin Oncol 2003; 21:3902-8.
- Sorenson GD, Pribish DM, Valone FH, Memoli VA, Bzik DJ, Yao SL. Soluble normal and mutated DNA sequences from single-copy genes in human blood. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1994; 3:67-71.
- Thijssen MA, Swinkels DW, Ruers TJ, de Kok JB. Difference between free circulating plasma and serum DNA in patients with colorectal liver metastases. Anticancer Res. 2002;22:421-425.
- Shiraki K, Tsuji N, Shioda T, Isselbacher KJ, Takahashi H. Expression of Fas ligand in liver metastases of human colonic adenocarcinomas. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 6420-6425
- Li CN, Hsu HL, Wu TL, Tsao KC, Sun CF, Wu JT. Cell-free DNA is released from tumor cells upon cell death: a study of tissue cultures of tumor cell lines. J Clin Lab Anal. 2003;17:103-107.
- Schwarzenbach H, Hoon D, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. Nat Rev Cancer. 2011;11:426-37.
- Stroun M, Anker P, Maurice P, Lyautey J, Lederrey C, Beljanski M. Neoplastic characteristics of the DNA found in the plasma of cancer patients. Oncology. 1989;46:318-22.
- Zhou J, Shi YH, Fan J. Circulating cell-free nucleic acids: promising biomarkers of hepatocellular carcinoma. In Seminars in oncology. Semin Oncol. 2012;39:440-8.
- Hu G, Drescher KM, Chen XM. Exosomal miRNAs: biological properties and therapeutic potential. Front Genet. 2012;3:56-69.
- Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. Nat Cell Biol. 2007;9:654-9.
- Guescini M, Genedani S, Stocchi V, Agnati LF. Astrocytes and glioblastoma cells release exosomes carrying mtDNA. J Neural Transm. 2010;117:1-4.
- Serrano-Heras G, García-Olmo D, García-Olmo DC. Microvesicles circulating in plasma of rats contain DNA: are these small vesicles a main source of cell-free DNA in plasma. In: Gahan PB (ed) Circulating nucleic acids in plasma and serum. Springer Publishing Company, New York, 2010, pp 239-246
- Schwarzenbach, H. The clinical relevance of circulating, exosomal miRNAs as biomarkers for cancer. Expert Rev. Mol. Diagn. 2015;15:1159-1169.
- Hashad D, Sorour A, Ghazal A, Talaat I. Free circulating tumor DNA as a diagnostic marker for breast cancer. J Clin Lab Anal. 2012;26:467-472.
- Huang ZH, Li LH, Hua D. Quantitative analysis of plasma circulating DNA at diagnosis and during follow-up of breast cancer patients. Cancer Lett. 2006;243: 64-70
- De Mattos-Arruda L1, Cortes J, Santarpia L, Vivancos A, Tabernero J, Reis-Filho JS, et al. Circulating tumour cells and cell-free DNA as tools for managing breast cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2013;10:377-89.
- Umetani N, Giuliano AE, Hiramatsu SH, Amersi F, Nakagawa T, Martino S, et al. Prediction of breast tumor progression by integrity of free circulating DNA in serum. J Clin Oncol. 2006;24:4270-4276.
- Bechmann T, Andersen RF, Pallisgaard N, Madsen JS, Maae E, Jakobsen EH, et al. Plasma HER2 amplification in cell-free DNA during neoadjuvant chemotherapy in

- breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139:995–1003.
21. Board RE, Wardley AM, Dixon JM, Armstrong AC, Howell S, Renshaw L, et al. Detection of PIK3CA mutations in circulating free DNA in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120:461–7.
  22. Sharma G, Mirza S, Parshad R, Gupta SD, Ralhan R. DNA methylation of circulating DNA: a marker for monitoring efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Tumour Biol.* 2012; 33:1837–1843.
  23. Fujita N, Nakayama T, Yamamoto N, Kim SJ, Shimazu K, Shimomura A, et al. Methylated DNA and total DNA in serum detected by one-step methylation-specific PCR is predictive of poor prognosis for breast cancer patients. *Oncology.* 2012;83:273–282.
  24. Fujita N, Kagara N, Yamamoto N, Shimazu K, Shimomura A, Shimoda M, et al. Methylated DNA and high total DNA levels in the serum of patients with breast cancer following neoadjuvant chemotherapy are predictive of a poor prognosis. *Oncology Letters.* 2014;8:397-403.
  25. Schrauder MG, Strick R, Schulz-Wendtland R, Strissel PL, Kahmann L, Loehberg CR, et al. Circulating microRNAs as potential blood-based markers for early stage breast cancer detection. *PLoS One.* 2012;7:e29770
  26. Ng EK, Li R, Shin VY, Jin HC, Leung CP, Ma ES, et al. Circulating microRNAs as specific biomarkers for breast cancer detection. *PLoS One.* 2013;8:e53141.
  27. Li Q, Liu M, Ma F, Luo Y, Cai R, Wang L, et al. Circulating miR-19a and miR-205 in Serum May Predict the Sensitivity of Luminal A Subtype of Breast Cancer Patients to Neoadjuvant Chemotherapy with Epirubicin Plus Paclitaxel. *PLoS One.* 2014;9:e104870.
  28. Shin VY, Siu JM, Cheuk I, Ng EKO, Kwong A. Circulating cell-free miRNAs as biomarker for triple-negative breast cancer. *Br J Cancer.* 2015;112:1751-9.
  29. García V, García JM, Peña C, Silva J, Domínguez G, Lorenzo Y, et al. Free circulating mRNA in plasma from breast cancer patients and clinical outcome. *Cancer Lett.* 2008;263:312–20.
  30. Siravegna G, Bardelli A. Genotyping cell-free tumor DNA in the blood to detect residual disease and drug resistance. *Genome Biol.* 2014; 15: 449.
  31. Wimberger P, Roth C, Pantel K, Kasimir-Bauer S, Kimmig R, Schwarzenbach H. Impact of platinum-based chemotherapy on circulating nucleic acid levels, protease activities in blood and disseminated tumor cells in bone marrow of ovarian cancer patients. *Int J Cancer* 2011, 128:2572–2580.
  32. Beaver JA, Jelovac D, Balukrishna S, Cochran RL, Croessmann S, Zabransky DJ, et al. Detection of cancer DNA in plasma of early stage breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2014, 20:2643–2650.
  33. Bardelli A, Corso S, Bertotti A, Hobor S, Valtorta E, Siravegna G, et al. Amplification of the MET receptor drives resistance to anti-EGFR therapies in colorectal cancer. *Cancer Discov* 2013, 3:658–673.
  34. Sykes PJ, Neoh SH, Brisco MJ, Hughes E, Condon J, Morley AA. Quantitation of targets for PCR by use of limiting dilution. *Biotechniques.* 1992;13:444-9.
  35. Wang Z, Chen R, Wang S, Zhong J, Wu M, Zhao J, et al. Quantification and dynamic monitoring of EGFR T790M in plasma cell-free DNA by digital PCR for prognosis of EGFR-TKI treatment in advanced NSCLC. *PLoS One.* 2014;9:e110780.
  36. Yoon KA, Park S, Lee SH, Kim JH, Lee JS. Comparison of circulating plasma DNA levels between lung cancer patients and healthy controls. *J Mol Diagn.* 2009;11:182–185.
  37. Del Re M, Vasile E, Falcone A, Danesi R, Petrini I. Molecular analysis of cell-free circulating DNA for the diagnosis of somatic mutations associated with resistance to tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2014;14:453-68.
  38. Kim K, Shin DG, Park MK, Baik SH, Kim TH, Kim S, et al. Circulating cell-free DNA as a promising biomarker in patients with gastric cancer: diagnostic validity and significant reduction of cfDNA after surgical resection. *Ann Surg Treat Res.* 2014;86:136–142.
  39. Lim SH, Becker TM, Chua W, Caixeiro NJ, Ng WL, Kienzie N, et al. Circulating tumour cells and circulating free nucleic acid as prognostic and predictive biomarkers in colorectal cancer. *Cancer Lett.* 2014;346: 24–33.
  40. Lim SH, Becker TM, Chua W, Caixeiro NJ, Ng WL, Kienzie N, et al. Circulating tumour cells and circulating free nucleic acid as prognostic and predictive biomarkers in colorectal cancer. *Cancer Lett.* 2014;346: 24–33.

**Financiamiento:** Este artículo fue patrocinado con fondos del Programa Nacional de innovación para la Competitividad y Productividad (Innóvate Perú), de acuerdo al convenio N°138-PNICP-PIAP-2015.

**Declaración de conflictos de intereses:** RF es editor 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/>

## ERRATUM

El número 1 del volumen 5 de Carcinomas, en el artículo “Tumor filoides de la mama, características y pronóstico en una cohorte retrospectiva con 7 años de seguimiento” por Morante et al., en la página 14, hubo una omisión involuntaria de las pruebas estadísticas utilizadas. Estos se encuentran descritos como superíndices en los valores P. Se hicieron los cambios en la versión electrónica de Carcinomas y el artículo corregido está disponible en: [www.oncosalud.pe/carcinos](http://www.oncosalud.pe/carcinos) y en <http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/carcinos/portada.htm>

Tabla 2. Características clínicopatológicas de los pacientes con recurrencia local o a distancia.

Características	Total n (%)	Recurrencia Local n (%)	P	Recurrencia a distancia n (%)	P
Número de pacientes	157	10		3	
<b>Edad</b>			0,322 <sup>a</sup>		1,000 <sup>a</sup>
≤45	98 (62,4)	8 (8,2)		2 (2,0)	
>45	59 (37,6)	2 (3,4)		1 (1,7)	
<b>Lateralidad</b>			0,192 <sup>b</sup>		0,693 <sup>b</sup>
Derecho	88 (56,1)	3 (3,4)		1 (1,1)	
Izquierdo	67 (42,7)	7 (10,4)		2 (3,0)	
Bilateral	2 (1,3)	0		0	
<b>Abordaje Quirúrgico</b>			0,725 <sup>a</sup>		*0,022 <sup>a</sup>
Cirugía de conservación	112 (71,3)	8 (7,1)		0	
Cirugía radical	45 (28,7)	2 (4,4)		3 (6,7)	
<b>Tamaño Tumoral</b>			1,000 <sup>a</sup>		0,275 <sup>a</sup>
≤5	63 (40,1)	4 (6,3)		0 (0,0)	
>5	94 (59,9)	6 (6,4)		3 (3,2)	
<b>Márgenes Quirúrgicos</b>			0,270 <sup>a</sup>		0,277 <sup>a</sup>
Libre	141 (89,8)	8 (5,7)		2 (1,4)	
Comprometido	16 (10,2)	2 (12,5)		1 (6,3)	
<b>Histología</b>			0,205 <sup>b</sup>		*<0,001 <sup>b</sup>
Benigno	100 (63,7)	4 (4)		0	
Borderline	35 (22,3)	3 (8,6)		0	
Maligno	22 (14)	3 (13,6)		3 (13,6)	
<b>Atipia Estromal</b>			0,104 <sup>a</sup>		1,000 <sup>a</sup>
No	138 (87,9)	7 (5,1)		3 (2,2)	
Si	19 (12,1)	3 (15,8)		0	
<b>Celularidad estromal</b>			0,864 <sup>b</sup>		*<0,001 <sup>b</sup>
Leve	50 (48,0)	5 (10,0)		0	
Moderada	53 (51,0)	4 (7,5)		2 (3,8)	
Marcada	1 (1,0)	0		1 (100,0)	
Desconocido	53				
<b>Pleomorfismo</b>			*0,002 <sup>b</sup>		*<0,001 <sup>b</sup>
Leve	58 (56,9)	3 (5,2)		0	
Moderado	43 (42,1)	4 (9,3)		2 (4,7)	
Marcado	1 (1,0)	1 (100,0)		1 (100,0)	
Desconocido	55				
<b>Elementos Heterólogos</b>			1,000 <sup>a</sup>		*0,032 <sup>a</sup>
Ausente	94 (98,9)	5 (5,3)		2 (2,1)	
Presente	1 (1,1)	0		1 (100,0)	
Desconocido	62				
<b>Necrosis Tumoral</b>			1,000 <sup>a</sup>		0,129 <sup>a</sup>
No	150 (95,5)	10 (6,7)		2 (1,3)	
Si	7 (4,5)	0		1 (14,3)	
<b>Margen tumoral</b>			1,000 <sup>a</sup>		0,090 <sup>a</sup>
Circunscrito	63 (54,8)	5 (7,9)		0	
Expansivo	52 (45,2)	4 (7,7)		3 (5,8)	
Desconocido	42				

\*Estadísticamente significativo

a: Test exacto de Fisher

b: Pearson Chi-cuadrado

# INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

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

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

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

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

## 1. RESPONSABILIDAD DE LOS AUTORES

La principal responsabilidad de los autores es asegurar que todos los individuos incluidos como coautores hayan contribuido en la investigación que originó en manuscrito. Los requerimientos para autoría pueden verificarse en la web del ICMJE ([http://www.icmje.org/ethical\\_1author.html](http://www.icmje.org/ethical_1author.html)). Aquellas personas que hayan contribuido pero que no reúnan los requerimientos para autoría, deben ser incluidas en "agradecimientos".

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

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

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

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

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

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

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

## 2. AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN

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

## 3. ACEPTACIÓN DE LOS MANUSCRITOS:

Para que un artículo sea publicado en *Carcinos*

debe ser aprobado por dos revisores.

#### 4. PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

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

El manuscrito debe tener la siguiente estructura:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

##### 4.2. Resumen:

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

##### 4.3. Introducción:

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

##### 4.4. Métodos:

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

##### 4.5. Resultados:

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

##### 4.6. Discusión:

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

##### 4.7. Referencias:

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

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

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

### **Editorial:**

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

### **Artículos originales:**

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

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

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

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

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

### **Reporte de casos:**

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

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

### **Artículos de Revisión:**

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

### **Correspondencia:**

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

### **Erratum:**

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

## **6.- ENVÍO DE LOS MANUSCRITOS:**

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

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.*