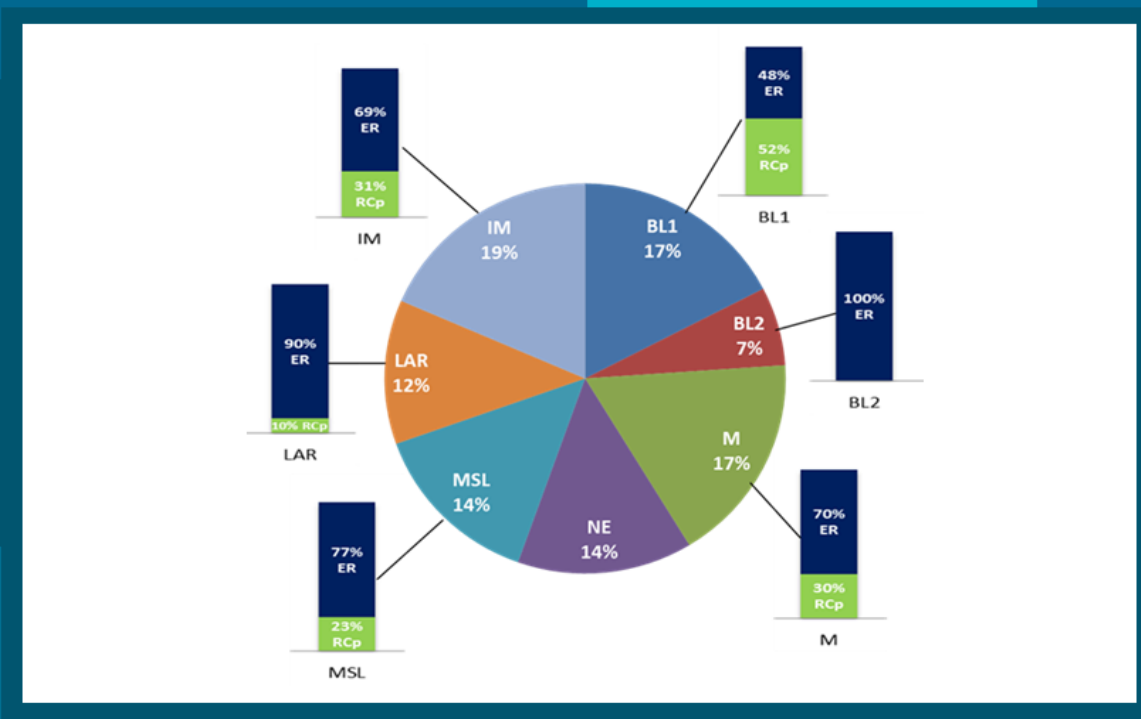


# Carcinomas

Καρκίνος

*Revista de Investigación Oncológica*



Volumen 5 Número 1 Julio 2015

# *Carcinos*

Καρκίνος

## **Director**

Dr. Alfredo Aguilar Cartagena

## **Editor General**

Dr. Henry Gómez Moreno

## **Editor Científico**

Dr. Carlos Vallejos Sologuren

## **Co-editor General**

Blgo. Joseph Pinto Oblitas

## **Editor de Estilo**

Blga. Jhajaira Araujo Soria

## **Comité Editor**

Dr. Franco Doimi García  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Ricardo Fujita Alarcón  
Universidad San Martín de Porres.

Dr. Carlos Morante Deza  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Dr. Luis Pinillos Ashton  
Radioncología.

Dr. Fernando Suazo Casanova  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Carlos Vigil Rojas  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Mayer Zaharia  
Radioncología

Dr. Luis Mas López  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Dr. Alfredo Moscol Ledesma  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Dr. José Sullón Olaya  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Gustavo Sarria  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Silvia Neciosuop  
Oncosalud—AUNA.

Dr. María Berenguel  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Richard Dyer  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Jorge Guerrero  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Frank Young  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Jaime Ponce  
Oncosalud—AUNA.

Dr. Fernando Salas  
Oncosalud—AUNA.

Lic. Maricarmen Alfaro  
Oncosalud—AUNA.

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

## **Declaración:**

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

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

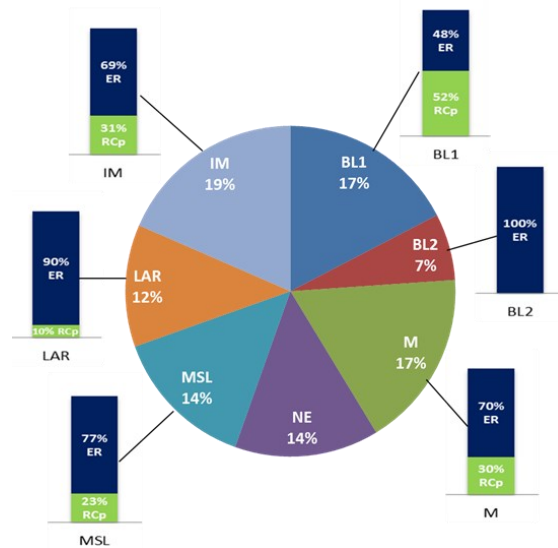
Cualquier publicación del contenido presentado en esta revista queda autorizada siempre y cuando se cite la fuente de origen.

# Carcinos

Καρκίνος

## Revista de Investigación Oncológica

Número 1, Volumen 5, Julio, 2015



**Imagen de la portada:** Distribución de los subtipos moleculares del cáncer de mama triple negativo y su respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. (ver artículo de revisión de Zaharia et al.)

### Carcinos

ISSN 2222-5730

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

Carcinos es una publicación semestral de la Dirección Científica y Académica de Oncosalud– Auna.

Dirección:

Av. Guardia Civil 571, San Borja

Lima 41— Perú

Teléfono: 511 5137900 Anexo 2231

Fax: ++511 224 2483

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

Tiraje: 1500 ejemplares

Impreso por CIMAGRAF

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

Julio 2015



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

---

# Contenido

<b>Editorial</b>	<b>Páginas</b>
<i>Aguilar A.</i> El inverosímil precio de la lucha contra el cáncer.....	01
<b>Artículos Originales</b>	
<i>Via y Rada F, et al.</i> Evolución de la neutropenia febril en pacientes con neoplasias sólidas y linfoproliferativas.....	04
<i>Morante Z, et al.</i> Tumor filoides de la mama, características y pronóstico en una cohorte retrospectiva con 7 años de seguimiento.....	10
<b>Reportes de casos</b>	
<i>Alarco R, et al.</i> Reporte de un caso de cáncer de testículo con metástasis inguinal.....	19
<b>Temas de revisión</b>	
<i>Zaharia M, et al.</i> Epidemiología del cáncer de mama triple negativo en el Perú.....	21
<i>Graña A.</i> Breve evolución histórica del cáncer.....	26

Únicos con  
250 especialistas  
con más de  
13 mil vidas  
salvadas



**ncosalud**

*Tu lucha, mi lucha.*

## **EL INVEROSÍMIL PRECIO DE LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER**

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

En 1971 el presidente norteamericano Richard Nixon firmó la ley *National Cancer Act* y destinó US\$1500 millones a "la guerra contra el cáncer" teniendo como principal objetivo estimular a la comunidad científica y la industria farmacéutica a ahondar sus investigaciones para dar caza al enemigo que por entonces producía un fuerte impacto en millones de americanos. Pero el presidente no imaginaba que desde entonces y hasta la fecha los resultados de las investigaciones no sólo no han logrado derrotar definitivamente al cáncer sino que los gastos han ido en pavoroso incremento.

El Proyecto Genoma Humano (PGH) fue iniciado en 1990 fundamentalmente para determinar la secuencia de pares de bases químicas que componen el ADN e identificar los casi 25 000 genes del genoma humano, elaborar mapas genéticos y esbozar nuevas técnicas de secuenciación con una inversión inicial de más de 3000 millones de dólares, pero nuevos aportes fueron necesarios provenientes tanto del sector público como del privado, siendo la tendencia en el tiempo que la inversión privada través de la "farma" iba desplazando a la de los fondos públicos.

Desde aquélla epónima declaratoria de guerra hasta la actualidad han transcurrido 44 años y "mucho agua ha corrido bajo el puente". La mortalidad por cáncer empezó a disminuir en la década de los noventa y se ha conseguido modificar la historia natural de ciertos tumores especialmente los de mama, colon, pulmón y últimamente melanoma y riñón; en tanto que en otros como hígado, páncreas y sistema nervioso central no ha pasado nada.

Dos factores importantes que contribuyen a mejorar los resultados son las excelentes terapias emergentes y el envejecimiento de la población, dando como resultado incrementos en la supervivencia lo cual implica continuar con los tratamientos y los programas de seguimiento y por lo tanto a incrementar el gasto corriente.

Según Globocan 2012 para el año 2020, serán ocho millones las personas con cáncer de mama y próstata, y se ha calculado que hacerles

"seguimiento" a estos pacientes podría costar 18 000 millones de dólares, lo que equivale a un 27% más en los gastos de los pacientes con cáncer en EEUU en los próximos diez años.

Indudablemente estos incrementos se deben al uso de los nuevos medicamentos, llamados innovadores (anticuerpos monoclonales, los denominados TKI e inmunoterapia) que se utilizan en los tratamientos conocidos como terapia dirigida, terapia personalizada y/o de precisión.

Pero la célula tumoral adquiere memoria genética, que la trasmite a sus descendientes y al cabo de unos meses de tratamiento, se torna capaz de generar resistencia y de descubrir vías de escape a la acción del medicamento, desafiando al oncólogo una y otra vez a buscar nuevas drogas y/o combinaciones, con lo cual el gasto siempre sigue escalando.

Investigaciones bien documentadas encabezadas por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), afiliado a la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA), realizadas en Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Chile, Perú y Uruguay y con el soporte de prestigiosas instituciones académicas señalan precisamente que en los países de la región existe una política de precios que no favorece al acceso a los tratamientos de miles de pacientes con cáncer en nuestros países y que los precios de las drogas innovadoras son más altos que en países desarrollados y lo que pasa es que se aplica una política de precios global que fija los precios de manera similar para todos los países, y muy particularmente para las drogas contra el cáncer.

Sabemos por otro lado que, la Organización Mundial de la Salud (OMS) promueve utilizar una política de precios diferenciados en lugar de una política de precios global que se cumple solo para vacunas y drogas anti VIH, pero no para drogas innovadoras.

Otro fenómeno extraño que vemos es que, a diferencia de lo que comúnmente ocurre, es que los precios aumentan en vez de disminuir cuando nuevos competidores ingresan al mercado. El mejor

ejemplo de este fenómeno es el imatinib, que a pesar de todo el tiempo transcurrido desde su ingreso al mercado y de la aparición de drogas útiles en segunda y tercera línea, es cada vez más caro.

Entonces es así como esto se ha vuelto insostenible, inviable e inclusive hasta para la mismísimos sistemas de salud de los países desarrollados. El problema ha crecido a tal punto que es preocupación mundial solucionar el difícil acceso de las poblaciones mayoritarias a las terapias emergentes y ahora este asunto es tema del día en los más importantes foros oncológicos mundiales.

¿Soluciones? ¿Un monopolio de compra que limite el acceso de los pacientes a los medicamentos de alto costo para obligar a bajar los precios? Podría ser. Así es como NICE en el Reino Unido maneja la política de precios y lo mismo ocurre en otros países pero no en EE.UU. Tiene dos desventajas, resulta en una injusta regulación del justiprecio a una empresa que es realmente innovadora y se niega el medicamento cuando la calidad de vida que se va a obtener no se condice con el costo.

El Dr Hagop Kantarjian Profesor y Jefe del departamento de Leucemia de la Universidad de Texas *MD Anderson Cancer Center* es uno de los 100 expertos en leucemia mieloide crónica que firmaron un editorial publicado a inicios de este año en *Blood*, llamando la atención sobre los crecientes costos de los tratamientos y exigieron una reforma. Observó que el costo corriente de las nuevas drogas para el cáncer en el mercado americano se había duplicado en la última década, desde 4500 dólares mensuales hasta 10 mil dólares mensuales, y que solo en el año 2012 la FDA había aprobado tres drogas para leucemia mieloide crónica, bosutinib, ponatinib y mepesuccinato de omacetaxina cuyos costos anuales de tratamiento son de 118 mil y 138 mil dólares para los dos primeros y un costo mensual de 28 mil dólares para la inducción y 14 mil dólares por mes de mantenimiento con el omacetinib. Al respecto Kantarjian dice no creer que los altos costos se deban a los gastos de investigación y desarrollo de una droga y que el índice costo beneficio de una droga y las fuerzas del mercado la ubicarán paulatinamente en niveles razonables de precio. Propone medidas prácticas y simples para mejorar las fuerzas en el mercado como permitir que *Medicare* negocie los precios, la importación del medicamento para uso personal y que organizaciones como PCORI (*Patient centered Outcomes Research Institute*) incorpore precios de drogas en sus análisis de beneficios de tratamientos; desarrollar a través de las sociedades profesionales (ASCO, ASH, ACS) guías que propongan el “valor” de los tratamientos o de una droga, y prevenir estrategias que retrasen el ingreso de los genéricos al mercado.

En ASCO 2015 Michael Porter, el renombrado profesor de Harvard Business School dio la conferencia inaugural “*Value Based Health Care*”; explicando los fundamentos de una prestación de salud basada en valores, cómo mejorar sustancialmente el valor de la prestación incluyendo los resultados que más importan, los pacientes y costos bajos. Realizó las implicancias positivas de esta forma de pensar para la prestación oncológica y para la oncología médica, como por ejemplo la conformación de unidades de tratamiento integrado o unidades de excelencia.

Leonard Saltz del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* en la sesión plenaria *Perspective on Value* nos demostró que el costo de un año de supervivencia para un paciente con cáncer metastásico puede ser de hasta un millón de dólares; incluso si un paciente califica para *Medicare* – el sistema de salud de EE.UU. para los mayores de 65 años – podría tener que pagar US\$ 30 000 en copagos por algunos meses extras de vida. Esto se debe a que algunos medicamentos funcionan mejor juntos, multiplicando el costo. Sugirió varias alternativas de estrategias de pago que no están incentivadas sobre la base del costo de las drogas.

Peter Bach también del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* y durante el mismo evento cuestionó el hecho de que se pague sumas tan altas para obtener un minúsculo beneficio clínico y por lo tanto el costo de una droga no necesariamente refleja su valor y que los costos deben considerarse como parte de la decisión del tratamiento. De no ser así se impide que se cierre el proceso de una droga innovadora, porque no se cumple el último paso, la distribución del medicamento a los pacientes. Ejemplo es el caso de nivolumab y pembrolizumab, cada uno de los cuales cuesta US\$ 150 000 por un ciclo completo de tratamiento en EEUU. Un estudio realizado por el Dr. Bach y otros encontró que los precios de medicamentos contra el cáncer incrementaron un 12% anual entre 1995 y 2013. El Dr. Bach sostiene que los precios deben estar directamente relacionados con el valor de los medicamentos para los pacientes en lugar de ser fijados artificialmente justo por encima del precio de los rivales anteriores. Un solo fármaco debería tener dos costos de acuerdo a los resultados diferentes que pueda lograr en condiciones diferentes; por ejemplo un anti PD1 o anti PD- L1 prescrito para melanoma o cáncer de pulmón

Por otro lado, las agencias “rectoras” del tratamiento del cáncer han sumado también esfuerzos a esta preocupación de talla global, resaltando la importancia de tener en cuenta el beneficio clínico que debe obtenerse de la aplicación de cada medicamento innovador y han sugerido herramientas para su medición. ESMO publicó en mayo pasado su propuesta *ESMO MCBS Evaluation*, ASCO por su parte publicó en julio su



propuesta *The Asco Value Framework: Advance Disease & Adjuvant Setting* e inclusive NCCN ha hecho su respectiva propuesta.

Junto a todo ello vemos que en los últimos 15 años han ocurrido progresos en el aseguramiento como por ejemplo se ha conseguido que más gente tenga cobertura frente a enfermedades catastróficas entre ellas el cáncer; mejoras en las reglas de juego en el mercado asegurador, dándosele cobertura a aquéllos con enfermedades pre existentes, pólizas individuales y a personas de hogares de bajos recursos.

Yo agregaría que en nuestro medio fue el sistema de prepaga emprendido por Oncosalud, el primero en romper paradigmas y lo inició hace 25 años, presentando una alternativa eficaz al difícil acceso al tratamiento del cáncer en el Perú.

Está claro entonces que los sistemas de salud corren riesgo de frenar su cobertura si es que las farmacéuticas siguen aumentando los precios de los medicamentos. También queda claro que el oncólogo de hoy en día debe entender que valor y beneficio son diferentes cosas cuando tenga que prescribir una droga innovadora y que debe ofrecer a sus pacientes una prestación de alto valor y costo efectiva, lo cual se define con una sola acción “escoger sabiamente” y para eso nos apoyaremos en las guías internacionales y las tablas de calificación de beneficio clínico, de lo contrario corremos el riesgo de faltar a aquél principio de nuestro Juramento Hipocrático que dice “proteger a los pacientes contra el daño y la injusticia social en el nivel personal y social” que cita Kartarjian.



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

## **Evolución de la neutropenia febril en pacientes con neoplasias sólidas y linfoproliferativas**

Evolution of febrile neutropenia in patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors

**Fanny Via y Rada<sup>1</sup>, Juan Vega<sup>1</sup>, César Torres<sup>2</sup>, Roberto Coello<sup>3</sup>, Liliana Larrea<sup>4</sup>, Fernando Salas<sup>1</sup>, Li Conde<sup>1</sup>, Pilar Milla<sup>1</sup>, Gloria Huarcaya<sup>1</sup>, Carlos Aliaga<sup>1</sup>, Eduardo Paz<sup>1</sup>, Carmen García<sup>1</sup>, Ricardo Paredes<sup>1</sup>, José Montoya<sup>1</sup>.**

### RESUMEN

**Introducción:** La neutropenia febril es una emergencia médica potencialmente fatal con una incidencia del 10 a 50% en neoplasias sólidas y de un 80% en las linfoproliferativas. El objetivo de este estudio fue revisar la evolución de la neutropenia febril secundaria a quimioterapia en pacientes con neoplasias sólidas y linfoproliferativas. **Métodos:** Se revisaron 76 episodios de neutropenia febril desarrollados en 69 pacientes con neoplasias sólidas y linfoproliferativas entre abril del 2013 y marzo del 2014, ocurridos en 04 centros hospitalarios de la ciudad de Lima. **Resultados:** La edad media fue de 54 años, el 57,9% fueron mujeres, la neoplasia más frecuente fue el linfoma (38,8%), y en estadios avanzados el 77,7%, el 48,7% presentó comorbilidades, siendo la más frecuente la desnutrición. Las complicaciones más frecuentes fueron las hidroelectrolíticas, seguidas de las respiratorias, el foco infeccioso se identificó en el 90,8% de los pacientes siendo el más frecuente el foco gastrointestinal, el tratamiento antibiótico más utilizado fueron los carbapenems en monodroga, seguido de la ceftazidima asociado a amikacina, la mortalidad en este estudio fue del 17% asociado con mayor frecuencia y en estadios avanzados. **Conclusiones:** La neutropenia febril secundaria a quimioterapia ocurre con mayor frecuencia en pacientes con neoplasias linfoproliferativas presentando como principales factores de riesgo la presencia de comorbilidades preexistentes y estadios clínicos avanzados de la enfermedad. Existe una relación directa entre la co ocurrencia de diversos factores de riesgo y la mortalidad, así como en los casos con un foco infeccioso primario respiratorio.

### ABSTRACT

**Background:** Febrile neutropenia is a life threatening medical emergency with an incidence of 10% to 50% in solid tumor and 80% in lymphoproliferative malignancies. The aim of this study was to review the evolution of febrile neutropenia secondary to chemotherapy in patients with solid and lymphoproliferative malignancies. **Methods:** We collected data from 76 events of febrile neutropenia developed on 69 patients with solid and lymphoproliferative malignancies between april,2013 and march,2014, occurred on four medical centers from de city of Lima. **Results:** The median age was 54 years, 57.9% were female, the most frequent malignancy was lymphoma (38.8%), and advanced stages occurred in 77.7%, 48.7% had comorbidities, being malnutrition the most frequent. The most frequent complication was hydroelectrolytic disorder, followed by respiratory diseases, the septic focus was demonstrated on 90.8% of the patients, with gastrointestinal focus as the most frequent, the more frequently used antibiotics were carbapenems alone, followed by ceftazidime in association with amikacine, the mortality in this study was 17% mainly associated with advanced stages. **Conclusions:** Febrile neutropenia post chemotherapy occur frequently on patients with lymphoproliferative malignancies, and the main risk factors were preexistent comorbidities and advanced clinical stages. There is a direct relationship between the mortality and the number of risk factors and the presence of respiratory infectious foci.

**Palabras clave:** Neutropenia febril, tumores sólidos, neoplasias linfoproliferativas, factores de riesgo.

**Keywords:** Febrile neutropenia, solid tumors, lymphoproliferative neoplasms, risk factors.

#### Afiliaciones:

- 1, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
- 2, Hospital Nacional Hipólito Unanue
- 3, Hospital Centro Médico Naval
- 4, Hospital Nacional Dos de Mayo

#### Autor para correspondencia:

Carlos Aliaga Macha  
 Hospital Nacional Dos de Mayo  
 Parque Historia de la Medicina Peruana s/n Cdra. 13 Av. Grau - Cercado de Lima  
 Lima 01 – Perú  
 Teléfono: 991717383  
 Email: carlos\_aliagamd@hotmail.com

Recibido el 5 de Mayo de 2015

Aceptado para publicación el 3 de Junio de 2015

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de salud pública en todo el mundo. Se estima que a nivel mundial se diagnostican aproximadamente 12,7 millones de casos nuevos de cáncer cada año.<sup>1</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que para el año 2005 se produjeron 7,6 millones de defunciones por cáncer y que en los próximos 10 años morirán 84 millones más, de acuerdo a las estimaciones realizadas por la Agencia Internacional de Investigación en cáncer (IARC) y publicadas en el GLOBOCAN del año 2008, se estima que la incidencia acumulada en nuestro país es de 157,1 casos por 100 000 habitantes; si esta cifra se proyecta a la población peruana de aproximadamente 30 millones de habitantes, se tiene que cada año se diagnostican más de 45 000 casos nuevos de cáncer.<sup>2-4</sup>

La neutropenia febril (NF) en el paciente con cáncer, es una emergencia médica potencialmente fatal, las referencias señalan que de un 10 a 50% de los pacientes con tumores sólidos y más del 80% de pacientes con neoplasias hematológicas podrían desarrollar un cuadro febril asociado a neutropenia después de uno o más ciclos de terapia citostática.<sup>5,6</sup>

Los pacientes neutropénicos febriles presentan un alto riesgo de complicaciones, el recuento leucocitario y la duración de la neutropenia son los predictores más significativos de la mortalidad en estos casos. Un estudio multicéntrico que evaluó pacientes con tumores sólidos y linfomas clasificándolos en categorías de riesgo demostró que los pacientes de alto riesgo presentaban complicaciones graves en el 40% de los casos y un índice de 15% de mortalidad, en contraposición a los de bajo riesgo con un 13% de complicaciones graves y un 1% de mortalidad.<sup>7,8</sup>

Ante la variada gama de opciones de terapia antibiótica inicial, consideramos necesario la adopción de estándares de manejo acordes con las características clínicas de presentación de la neutropenia febril para la optimización de resultados, de ahí que el objetivo de este estudio sea determinar si existen diferencias significativas según el tipo de tratamiento administrado en la evolución clínica de los pacientes con tumores sólidos, linfomas y mielomas que desarrollan neutropenia febril asociada al tratamiento quimioterápico.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

El estudio desarrollado fue multicéntrico, descriptivo y prospectivo de vigilancia de pacientes con neutropenia febril inducida por quimioterapia en pacientes con tumores sólidos o linfoma o mielomas de cuatro hospitales generales de Lima Metropolitana.

### Selección de pacientes

El estudio fue realizado entre 01 de abril del 2013 y el 31 de marzo del 2014, se incluyeron pacientes mayores de 18 años que desarrollaron neutropenia febril, definida como un recuento absoluto de neutrófilos menor de 500 por mm<sup>3</sup>, temperatura oral mayor o igual a 38,3°C en una sola toma o mayor a 38°C con una duración mayor a una hora.

Se elaboró una ficha para registro de datos de cada paciente y por episodio de neutropenia febril, donde se recolectó las características del evento, datos demográficos, presencia de comorbilidades, características del tumor y estado de enfermedad, utilización o no de profilaxis antibiótica y/o factor estimulante de colonias y nombre del tratamiento quimioterápico, así mismo se obtuvo información sobre la etiología y el origen del foco infeccioso, esquema antibiótico utilizado y las razones de uso, y finalmente información sobre la evolución clínica y las complicaciones asociadas incluyendo la muerte.

### Definición de las variables

- *Tratamiento convencional*: Todos los tratamientos recomendados como primera línea por la guía de la (IDSA)2010 (**Tabla 1**).
- *Tratamiento ampliado*: Aquel tratamiento con cobertura antifúngica y/o antiviral.
- *Estancia hospitalaria prolongada*: Variable expresada en días, se definió por estadísticas institucionales, mayor a 9 días.
- *Factor de riesgo*: Los considerados por la *Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk-Index Score* (MASSC) y los propuestos por la guía de la IDSA 2010 (**Tabla 2**).
- *Radiografía de tórax positiva*: Definida como aquella radiografía con infiltrado o nódulos pulmonares compatibles con enfermedad infecciosa.

### Análisis estadístico

Se elaboró una base de datos con el programa SPSS v15.3 para realizar el análisis estadístico.

**Tabla 1. Tratamiento Convencional (IDSA 2010)**

Carbapenems en monodroga o asociado a Vancomicina. Ceftazidima + Amikacina. Cefepime + Amikacina. Piperacilina/ Tazobactam.
--

**Tabla 2. Factores de riesgo**

Neutropenia >7 días.	Neoplasia no controlada.
Neutrófilos ≤100.	Depuración de creatinina <30.
Neutropenia febril intrahospitalaria.	Transaminasas mayor a 5 veces el VN.
Neumonía.	Dolor abdominal.
Infección fúngica previa.	Inestabilidad hemodinámica: hipotensión.
Mucositis III y IV.	Alteración del estado de conciencia.

**RESULTADOS**

Se incluyeron 76 episodios de neutropenia febril correspondientes a 69 pacientes. Las características generales de los pacientes incluidos se muestran en la **Tabla 3**. La mayoría de casos correspondieron a pacientes con linfoma como tumor primario (36,8%), 18,4% fueron cáncer de mama y 10,5% cáncer gástrico. Los pacientes con neoplasia en estadio clínico III y IV representaron en conjunto el 77,7%.

El esquema de tratamiento quimioterápico más asociado a la neutropenia febril fue el R-CHOP [20% (n=15)].

La presencia de comorbilidades se encontró en el 48,7% de los pacientes, siendo la comorbilidad más frecuente la desnutrición (13,15%).

Los pacientes que desarrollaron complicaciones durante la evolución de la neutropenia febril representaron el 35,5% (n=27), las complicación más frecuentes encontradas fueron las alteraciones hidroelectrolíticas 57,1% (n=8) seguidas de las respiratorias 35,7% (n=5).

La duración de la neutropenia en promedio fue de 4,25 días-, en el 90,8% (n=69) de los casos tuvo una duración ≤ 7 días.

La utilización de factor estimulante de colonias (FEC) profiláctico se registró en el 64,4%. La duración media de la neutropenia febril en los pacientes que utilizaron factor estimulante fue de 3,84 días; y de los que no usaron 5,04 días.

El foco infeccioso fue precisado en el 90,8% de los pacientes, siendo el más frecuente el foco gastrointestinal (32,9%), seguido del foco respiratorio en el 14,4% (n=11) de los casos ; es necesario precisar que la determinación del foco infeccioso en la mayoría fue de manera clínica (61,8%).

La presencia de factores de riesgo se reportó en el 57,8% (n=44), el factor de riesgo más importante fue la neutropenia febril intrahospitalaria (38,6%), la presencia de más de un factor de riesgo se encontró en el 52,2%, (n=23), siendo la asociación más frecuente neutropenia intrahospitalaria e inestabilidad hemodinámica.

Como parte del manejo hospitalario de pacientes con neutropenia febril, el tratamiento convencional fue utilizado en el 85,5% (n=65). El tratamiento antibiótico más utilizado como primera línea fueron los carbapenems (42,10%) como monodroga, seguido en frecuencia por ceftazidima / amikacina, (36,8%). Cuando se utilizó como tratamiento de inicio a los carbapenems (imipenem, meropenem) el motivo de uso inicial más frecuente fue por la presencia de inestabilidad hemodinámica. La

**Tabla 3. Características generales de los pacientes.**

	N	%
Edad (promedio en años)	54	
<b>Sexo</b>		
Femenino	44	(57,9%)
Masculino	32	(42,1%)
<b>Primario</b>		
Linfoma	28	(36,8%)
Mama	14	(18,4%)
Gástrico	8	(10,5%)
Testículo	5	(6,6%)
Ginecológico	4	(5,3%)
Sarcomas	3	(3,9%)
Colon	2	(2,6%)
Pulmón	2	(2,6%)
Cyc	1	(1,3%)
Otros	9	(11,8%)
<b>Estadio clínico del primario</b>		
I	7	(9,2%)
II	10	(13,2%)
III	30	(39,5%)
IV	29	(38,2%)
<b>Zubrod</b>		
I	41	(53,9%)
II	21	(27,6%)
III	9	(11,8%)
IV	5	(6,6%)

utilización de una segunda línea de tratamiento antibiótico fue necesaria en el 22,3 % de los casos de neutropenia.

La utilización de vancomicina fue reportada en el 32% de los pacientes y como parte de la primera línea de tratamiento antibiótico en el 27%, el motivo de uso inicial más frecuente fue la infección de la piel y partes blandas (17,1%).

El uso del factor estimulante de colonias como parte de tratamiento del episodio de neutropenia febril fue en el 96% de los casos y la duración promedio de utilización fue de 4,73 días.

En cuanto a la determinación de la etiología infecciosa de la neutropenia febril, ésta fue determinada en el 14,4% (n=11) de los episodios de neutropenia febril, hemocultivo positivo en 5 casos, urocultivo positivo 3 pacientes. El hemocultivo de inicio fue solicitado en el 78,9%.

En los pacientes con diagnóstico inicial de neutropenia febril con foco respiratorio, la frecuencia de una radiografía de tórax patológica a las 0 horas fue de 50% y a las 72 horas de 30%.

### Análisis de la mortalidad

La mortalidad en este estudio fue de 17% (n=13), el tumor primario más frecuentemente asociado fue Linfoma 21,4% (n=6), el estadio clínico de las neoplasias correspondió en su totalidad a estadios avanzados (III – IV) 100% (n=13).

La presencia de comorbilidades se reportó en el 69,3% (n=9), la desnutrición se encontró en el 30,7% (n=4), y la presencia de más de una comorbilidad en el 22,2% (n=2).

El foco infeccioso respiratorio representó el 46,1 (n=6), el gastrointestinal 46,1% (n=6) y el foco dérmico 15,3% (n=2).

Todos los pacientes presentaron factores de riesgo (n=13), los principales fueron: inestabilidad hemodinámica 84,6% (n=11), neutropenia febril intrahospitalaria 69,2% (n=9) . La presencia de más de un factor de riesgo representó el 92,3% (n=12).

En estos pacientes el tratamiento antibiótico empírico utilizado con mayor frecuencia en primera línea fue carbapenem + vancomicina 53,8% (n=7) y la combinación ceftazidima + amikacina 23,1% (n=3) en segundo lugar.

### DISCUSIÓN

Se presenta la experiencia clínica de 76 episodios de neutropenia febril. En nuestro estudio, el tumor primario más frecuente asociado a la neutropenia fueron los linfomas. Este hallazgo es congruente con los reportados en otros estudios, ya que las neoplasias hematológicas tienen una mayor probabilidad de desarrollo de NF.<sup>6</sup>

En nuestro estudio, casi el 80% de los pacientes correspondía a estadios avanzados (III – IV) de la enfermedad. El estadio clínico ha sido considerado un factor importante de riesgo para el desarrollo de neutropenia febril principalmente en tumores sólidos, **Hosmer et al.** desarrollaron y validaron un modelo predictivo de riesgo de NF basados en la data del SEER-medicare de pacientes con cáncer de mama, pulmón, próstata y colorrectal, en este gran estudio donde se analizaron 58 053 casos, al análisis se encontró que a mayor estadiaje había un mayor riesgo de NF.<sup>9</sup>

La presencia de comorbilidades es un factor de riesgo importante para el desarrollo y mortalidad por NF. En nuestra serie aproximadamente el 70% de los pacientes que fallecieron presentaron una o más comorbilidades siendo la desnutrición la más frecuente. En una revisión sistemática de **Lyman et al.**, se encontró que la presencia de comorbilidades, principalmente cardiovasculares, renales y/o hepáticas estuvieron asociadas a una mayor probabilidad de un primer evento y/o hospitalización por NF, así como un incremento en

la mortalidad hospitalaria es proporcional al número de comorbilidades.<sup>10</sup>

La mayor duración de la neutropenia en nuestro estudio no estuvo relacionada a una mayor mortalidad, esto coincide con el análisis multivariado inicial que dio lugar a la elaboración de los criterios MASCC. Sin embargo, una revisión de estos criterios aplicados a una población grande en un centro de cáncer de Estados Unidos encontró que los pacientes de bajo riesgo definidos por el SCORE son predominantemente pacientes con tumores sólidos que están recibiendo quimioterapia convencional como pacientes ambulatorios que tienen comorbilidad médica mínima y una duración prevista de neutropenia menor a 7 días.<sup>11</sup>

El beneficio de la utilización de factor estimulante de colonias profiláctico ha sido confirmado en múltiples estudios. En una revisión sistemática de 17 ensayos clínicos aleatorizados de profilaxis con factor estimulante de colonias que incluía a 3493 pacientes adultos con tumores sólidos y linfomas, la profilaxis primaria redujo el riesgo de NF (riesgo relativo [RR]=0,54; IC 95%: 0,43-0,67; P <0,001). Por primera vez, este análisis también informó de una reducción sustancial en el riesgo de infección relacionada con la mortalidad (RR=0,55; IC 95%: 0,33-0,90; P=0,018) y de muerte prematura durante la quimioterapia (RR=0,60; IC 95%: 0,43-0,83; P=0,002).<sup>12</sup> La ventaja de supervivencia fue confirmada en una revisión sistemática de **Lyman et al.** de 25 ensayos controlados que incluyeron a más de 12 000 pacientes sometidos a quimioterapia con o sin el apoyo de factor estimulante de colonias, con un seguimiento promedio de 5 años se asoció con una reducción de 3,40% y 0,90 en el riesgo absoluto y relativo de mortalidad por cualquier causa, respectivamente<sup>13</sup>, en nuestro estudio la utilización de factor estimulante de colonias profiláctico estuvo relacionado con una menor duración de la neutropenia (3,84 días vs 5,04 días).

La precisión del foco clínico ha sido considerado en múltiples estudios un factor de mal pronóstico, en este estudio el más frecuente fue el gastrointestinal con presentación clínica de cuadros diarreicos, es importante resaltar que el foco respiratorio fue el segundo en frecuencia y que los pacientes con este foco presentaron una mortalidad aproximada del 54%.<sup>14</sup> La neumonía es una de las infecciones más temidas en pacientes con neutropenia febril, de etiología multifactorial (bacterias, hongos y virus), la mortalidad reportada hasta el momento varía entre el 17 y 45%.<sup>15-17</sup>

La documentación microbiológica, en particular el aislado de microorganismos a partir de sangre, permite el diagnóstico etiológico de una infección como causa de fiebre. En esta serie, en 8% de los

episodios se obtuvo hemocultivos positivos, frecuencia muy por debajo de la publicada en la literatura mundial (22% a 35%).<sup>18</sup> En los cultivos positivos no se encontró predominancia de un germen determinado. En cuatro estudios recientes de las causas microbiológicas de NF la incidencia de infecciones por Gram negativos fue superior a la de Gram positivos en 2 series, en las que no se había utilizado la profilaxis. Por otro lado, en los otros dos estudios, en los que se había dado profilaxis con cotrimoxazol o norfloxacin, las infecciones por Gram positivos superaban en número a las ocasionadas por Gram negativos, entre los Gram negativos, *Escherichia coli* seguido por *Pseudomonas aeruginosa* y/o *Klebsiella pneumoniae* fueron los más comunes, entre los Gram positivos los patógenos más frecuentes fueron *Staphylococcus coagulans* negativa seguido por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus*.<sup>19-21</sup>

La presencia de factores de riesgo fue un predictor de morbimortalidad, la neutropenia febril intrahospitalaria y la inestabilidad hemodinámica fueron los más frecuentes, al análisis de los pacientes fallecidos, la inestabilidad hemodinámica estuvo presente en el 85% de los pacientes, esto es compatible con otros estudios realizados donde este factor es un predictor independiente de pobre pronóstico en pacientes con NF.<sup>22,23</sup>

En la casuística presentada, el antibiótico más usado en primera línea fueron carbapenems (42%) (imipenem, meropenem) seguido de la combinación de ceftazidima más amikacina (36%) respectivamente, si bien la guía de la IDSA contempla la utilización de cualquiera de los dos esquemas como tratamiento antimicrobiano inicial, un meta análisis publicado recientemente concluye que al análisis de 71 ensayos publicados entre 1983 y el 2012, la mortalidad fue menor con la monoterapia (RR=0,87, IC 95%: 0,75-1,02, sin significación estadística), el fracaso del tratamiento fue significativamente más frecuente con la monoterapia en los ensayos que compararon el mismo betalactámico (16 ensayos, 2833 episodios; RR=1,11, IC 95%: 1,02-1,2), y fue significativamente más frecuente con la terapia de combinación en los ensayos que comparaban diferentes betalactámicos (55 ensayos, 7736 episodios; RR=0,92; IC 95%: 0,88-0,97), los eventos adversos fueron más frecuentes con el tratamiento combinado (número necesario para dañar 4; IC 95%: 4-5) específicamente, la diferencia con respecto a la nefrotoxicidad fue altamente significativa, por lo que sugieren el tratamiento en monoterapia con betalactámicos como estándar en NF.<sup>24</sup>

De la revisión de los varios eventos de neutropenia febril, podemos concluir que nuestra casuística no es muy diferente a las reportadas en otras publicaciones, coincidiendo que las neoplasias

hematológicas y los estadios avanzados son los escenarios que más se asocian con la neutropenia febril, existiendo también coincidencia de una relación directa entre la presencia de comorbilidades, consideradas como factores de riesgo y la morbimortalidad desarrollada en la evolución de la NF, vale decir, a mayor número de factores de riesgo, mayor posibilidad de una evolución tórpida y/o fatal. Los focos infecciosos más frecuentemente identificados fueron los gastrointestinales y pulmonares, en coincidencia con otras series, con relación a la duración del la neutropenia, ésta fue más corta entre los tumores sólidos y cuando se empleo factor estimulante de colonias; por otro lado si es deseable remarcar la baja tasa de recuperación de gérmenes en nuestros casos, probablemente debido a la falta de seguimiento estricto de los protocolos de identificación microbiológico. Una carencia también de nuestro estudio es que no fue posible definir la mayor eficiencia de un régimen antibiótico sobre otro, pues en la mayoría de los centros, pese a que la atención inicial no era realizada por especialistas de oncología o infectología, la mayoría de los pacientes recibieron tratamientos iniciales considerados estándares en las guías especializadas de manejo, aunque este apego no se tradujo en una evolución favorable del evento estudiado ya que nuestra tasa de mortalidad ha sido más alta que la reportada en otras casuística, probablemente debido a la coexistencia al debut de la NF de varios factores de riesgo, que en nuestro caso fueron el pobre estado general de los pacientes (estadios avanzados de la enfermedad y desnutrición), así como la presencia de inestabilidad hemodinámica.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. The Lancet Oncology Comisión. La planificación del control del cáncer en América Latina y el Caribe. *Lancet Oncol* 2013; 14:1-52.
2. Organización mundial de la Salud. Control del Cáncer: aplicación de los conocimientos. Guía para desarrollar programas eficaces; módulo 6. Ginebra: OMS 2007.
3. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008. Lyon: WHO/IARC: 2010.
4. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Epidemiología. Análisis de la situación del cáncer en el Perú 2013.
5. Klustersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Suppl 1):S32-7.
6. Klustersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *J Clin Oncol*. 2000;18:3038-51.
7. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e56-e93.
8. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21(suppl 5):v252-v256.
9. Hosmer W, Malin J, Wong M. Development and validation of a prediction model for the risk of developing febrile neutropenia in the first cycle of chemotherapy among elderly patients with

- breast, lung, colorectal, and prostate cancer. *Support Care Cancer* 2011;19:333-41.
10. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol/Hematol* (2014).
  11. Kamana M, Escalante C, Mullen CA, Frisbee-Hume S, Rolston KV. Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients. *Cancer* 2005; 104:423-6.
  12. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD003039
  13. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, Culakova E, Poniewierski MS, Kuderer NM, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol* 2010; 28:2914-2924.
  14. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10:1412-45.
  15. Lingaratnam S, Slavin MA, Koczwara B, Seymour JF, Szer J, Underhill C, et al. Introduction to the Australian consensus guidelines for the management of neutropenic fever in adult cancer patients, 2010/2011. *Australian Consensus Guidelines 2011 Steering Committee. Intern Med J*. 2011;41:75-81.
  16. Günalp M, Koyunoğlu M, Gürler S, Koca A, Yeşilkaya I, Öner E et al. Independent Factors for Prediction of Poor Outcomes in Patients with Febrile Neutropenia. *Med Sci Monit*, 2014; 20: 1826-1832
  17. Offidani M, Corvatta L, Malerba L, Marconi M, Bichisecchi E, Cecchini S, et al. Risk assessment of patients with hematologic malignancies who develop fever accompanied by pulmonary infiltrates: a historical cohort study. *Cancer*, 2004; 101: 567-77.
  18. Gomez C, Rivero M, Krupitzki H, Novillo A, Lapadula M, Recondo G, et al. Factores de mal pronóstico en pacientes internados con neutropenia al inicio del episodio febril. *Medicina (B. Aires)* 2006; 66: 385-391.
  19. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:51-9.
  20. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:S30-3.
  21. Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. Febrile neutropenia: A critical review of the initial management. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;78:185-94.
  22. Ahn S, Lee YS, Chun YH, Kwon IH, Kim W, Lim KS, et al. Predictive factors of poor prognosis in cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2011. 19:1151-1158.
  23. Chindaprasirt J, Wanitpongpun C, Limpawattana P, Thepsut-hammarat K, Sripakdee W, Sookprasert A, et al. Mortality and Costs Associated with Febrile Neutropenia in Hospitalized Adult Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:1115-9.
  24. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactamaminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD003038.

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



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

## Tumor filoides de la mama, características y pronóstico en una cohorte retrospectiva con 7 años de seguimiento

Phyllodes tumor of the breast, clinicopathological features and prognostics in a retrospective cohort with 7-years of follow-up

Zaida Morante<sup>1</sup>, Jhajaira Araujo<sup>2</sup>, Hugo Fuentes<sup>1</sup>, Silvia Neciosup<sup>1</sup>, Luis Mas<sup>1</sup>, Henry Gómez<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** El tumor filoides de la mama es una neoplasia poco frecuente, representa menos del 1% de todos los tumores mamarios y entre el 2,5% de los tumores fibroepiteliales. Este estudio describe las características clínicopatológicas e identifica factores de pronóstico para la sobrevida libre de recurrencia local (SLRL), sobrevida libre de recurrencia a distancia (SLRD) y sobrevida global (SG) en pacientes con tumor filoides de la mama. **Métodos:** Se revisaron retrospectivamente 157 casos de pacientes diagnosticadas con tumor filoides y tratadas entre el 2005–2010 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Se utilizó la prueba de  $\chi^2$  para evaluar la relación entre las características clínicas de los pacientes y la histología de los tumores. Se realizaron análisis con el modelo de Kaplan-Meier para identificar factores pronósticos de SLRL, SLRD y SG. **Resultados:** La mediana de edad fue de 42 años, 98 casos  $\leq$  45 años (62,4%) y 59 casos  $>$ 45 años (37,6%). En el análisis univariado, el tipo histológico ( $p=0,006$ ) y el grado de pleomorfismo ( $p<0,01$ ) resultaron ser factores pronósticos de SLRL, mientras el abordaje quirúrgico ( $p=0,008$ ), el tipo histológico ( $p<0,01$ ) y algunas características histológicas tales como la celularidad estromal ( $p<0,01$ ), el grado pleomorfismo ( $p<0,01$ ), elementos heterólogos ( $p<0,01$ ), necrosis tumoral ( $p=0,004$ ) fueron pronósticos para SLRD. En relación a la sobrevida global, se encontró que la histología ( $p=0,044$ ), el grado de pleomorfismo ( $p<0,001$ ) y necrosis tumoral ( $p=0,001$ ) fueron factores pronósticos. **Conclusiones:** En nuestra institución encontramos una baja frecuencia de tumores filoides de la mama y la mayoría de nuestros pacientes presentaron tumores benignos y buen pronóstico. Encontramos que el tipo histológico y el grado de pleomorfismo son factores pronósticos para SLRL y SG. El abordaje quirúrgico y algunas características histológicas fueron factores predictores para SLRD.

## ABSTRACT

**Background:** The phyllodes tumor of the breast is a rare neoplasm that represent less than 1% of all breast tumors and between 2.5% of fibroepithelial tumors. The aim of this study was to describe clinical pathological characteristics and identify prognostic factors in terms of local recurrence free survival (LRFS), distant metastasis-free survival (DMFS) and overall survival (OS) in patients with phyllodes tumors of the breast. **Methods:** We retrospectively analyzed 157 patients diagnosed and treated at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas between January 2005 to December 2010. In order to evaluate the relationship between clinical features and histology of the tumors, the Pearson  $\chi^2$  test was used. Kaplan-Meier method was used to identify prognostic factors in terms of LRFS, DMFS and OS. **Results:** The median age was 42 years (range: 13-81 years), 98 cases  $\leq$  45 years (62.4%) and 59 cases  $>$  45 years (37.6%). In the univariate analysis, histological subtype ( $p=0.006$ ) and pleomorphism ( $p<0.001$ ) were identified as prognostic factors of LRFS, while the surgical approach ( $p=0.008$ ), histological type ( $p<0.001$ ) and some histological features such as stromal cellularity ( $P<0.001$ ), pleomorphism ( $p<0.001$ ), heterologous elements ( $p<0.001$ ) and tumor necrosis ( $p=0.004$ ) were identified as prognostic factors for DMFS. In regard to the OS, we found as prognosis factors, histology ( $p= 0.044$ ), pleomorphism ( $p<0.001$ ) and tumor necrosis ( $p=0.001$ ). **Conclusions:** In our institution we have a low frequency (2.3%) of phyllodes tumors of the breast and the majority of our patients had benign tumors and good prognosis. We found that histological type and degree of pleomorphism are prognostic factors related to LRFS and OS. Surgical approach, histological type and some histological characteristics were predictors for DMFS.

**Palabras clave:** Tumor filoides, recurrencia local, recurrencia a distancia, sobrevida

**Keywords:** Phyllodes tumor, local recurrence, distant recurrence, overall survival

## Afiliações:

- 1, Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- 2, División de Investigación Básica y Traslacional, Oncosalud-AUNA

## Autor para correspondencia:

Zaida Morante

Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Angamos Este 2520, Surquillo 15038

Lima 34 – Perú

Teléfono: ++511 2016500

Email: zmorante@gmail.com

Recibido el 10 de Abril de 2015

Aceptado para publicación el 15 de Mayo de 2015



## INTRODUCCIÓN

Este tipo de tumor fue descrito por primera vez en 1838 por Johannes Müller siendo denominado "Cistosarcoma filodes de la mama", posteriormente se prefiere la denominación "Tumor Filoides" para diferenciar esta patología de las neoplasias exclusivamente malignas.<sup>1</sup>

Durante los años 70, la clasificación solo contemplaba tumores benignos y malignos. En 1982, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propone una nueva clasificación donde se describen 3 tipos histológicos: tumores benignos, *borderline* o intermedios y malignos, basada en una evaluación semicuantitativa de los siguientes criterios en el componente estromal: pleomorfismo nuclear, índice mitótico, sobrecrecimiento estromal, celularidad y aspectos de los márgenes del tumor. Los tumores benignos se presentan en aproximadamente entre el 35-64%, mientras que los tumores malignos comprenden el 25% de los casos.<sup>1-3</sup>

Los tumores filoides son de naturaleza fibroepitelioide, probablemente originados de la unidad-ducto-lobular terminal, considerándose como derivados del estroma. Son poco frecuentes con una incidencia menor del 1% de todos los tumores primarios de la mama y de aproximadamente el 2,5% de los tumores fibroepiteliales.<sup>2,3</sup> La edad promedio de presentación es entre los 35 a 55 años y es raramente encontrado en adolescentes y ancianas.<sup>4-7</sup>

El tratamiento primario de elección en pacientes con tumor filoides es la cirugía. La resección quirúrgica completa ofrece altas tasas de control local y de supervivencia libre de enfermedad. Recientemente la mastectomía ha sido sustituida por la cirugía conservadora con márgenes quirúrgicos negativos.<sup>1-12</sup>

Existen reportes de casos donde se utilizó radioterapia con buenos resultados para el control local de la enfermedad<sup>13</sup> o como terapia adyuvante para mejorar la supervivencia libre de enfermedad.<sup>14</sup> Por otro lado, existen diversos regímenes de quimioterapia para tumores filoides, por ejemplo los esquemas basados en doxorubicina o ifosfamida han mostrado cierta eficacia en mujeres con la diseminación metastásica de los tumores filoides.<sup>15</sup> <sup>16</sup> El rol de la radioterapia y la quimioterapia sigue siendo incierto, ya que existen muy pocos estudios que tienen como objetivo evaluar su rol dentro del tratamiento del tumor filoides, obteniendo baja potencia estadística además de evaluar solo un pequeño tamaño de muestra.<sup>15,17,18</sup>

Como esta descrito en algunos estudios, los tumores filoides pueden presentar recurrencia local con una tasa entre el 8% hasta el 40% y metástasis a distancia entre el 1% al 20% de los casos.<sup>5,8-10</sup> El pronóstico de los pacientes no sólo depende de los

hallazgos histológicos pues se puede reportar metástasis incluso en tumores filoides benignos y no presentarse recurrencia o metástasis a pesar de malignidad.<sup>5,11</sup>

No se cuenta hasta el momento con un acuerdo uniforme sobre los factores pronósticos significativos para la predicción del comportamiento biológico del tumor filoides ya que las tasas de recurrencia y los resultados de los tres subtipos histológicos varían ampliamente entre los diferentes estudio, además al parecer la histología no sería el único factor pronóstico importante.

En Perú se han realizado estudios previos en los que se describieron las características clinicopatológicas de la enfermedad pero no su relación con el pronóstico es por ello que el objetivo de este trabajo fue describir las características clínico-patológicas e identificar factores pronóstico de sobrevida libre de recurrencia local (SLRL), sobrevida libre de recurrencia a distancia (SLRD) y sobrevida global (SG) en pacientes con tumor filoides de la mama.

## MÉTODOS

### Diseño del Estudio

Se realizó una revisión retrospectiva, observacional en la base de datos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), identificándose en total 6835 pacientes con diagnóstico de neoplasias primarias de mama, de los cuales 157 casos correspondieron a tumor filoides, diagnosticados y tratados entre enero del 2005 a diciembre del 2010.

### Pacientes

Para este estudio se recolectaron datos de las historias clínicas de 157 pacientes mujeres tratadas en la institución con diagnóstico de tumor filoides. Se disponía de las siguientes características clínico-patológicas: edad al momento del diagnóstico, citología preoperatoria o biopsia, tipo de cirugía, ya sea la cirugía conservadora de la mama (con o sin técnicas oncoplasticas), o mastectomía (con o sin reconstrucción), tamaño tumoral, sitio y lateralidad, características histológicas (grado, márgenes, celularidad), tratamientos adyuvantes, estado de la recurrencia (local o distancia).

### Variables evaluadas

La citología preoperatoria o biopsia evaluada fue la del diagnóstico al ingreso a la institución que fue realizada por patólogos especializados. La clasificación histológica (benignos, *borderline*, o malignos) se realizó de acuerdo al manual de clasificación de la OMS para tumores de la mama,<sup>6</sup> según estos criterios en los tumores filoides se

evalúa el tejido epitelial, los elementos estromales, el grado de hiperplasia estromal, celularidad del estroma, pleomorfismo nuclear, el número de mitosis por 10 campos de alta potencia y el estado de los márgenes tumorales (los márgenes de escisión han sido considerados positivos cuando son mayores de 10 mm).

### **Análisis estadístico**

Las características clínicas e histológicas de las pacientes fueron descritas en porcentajes. La SLRL se define a partir de la fecha de la cirugía a la fecha de diagnóstico de recurrencia local. La SLRD se define a partir de la fecha de la cirugía a la fecha del diagnóstico de metástasis. El tiempo de supervivencia (SG) se definió a partir de la fecha de ingreso a la institución a la fecha del fallecimiento o fecha de último control en los pacientes vivos. Mediante el análisis de Kaplan-Meier se estimaron las tasas de supervivencia. La recurrencia a distancia se definió como enfermedad metastásica. Usando la prueba de Chi cuadrado se evaluó la relación entre las características clínicas y el tipo histológico del tumor y la relación entre las características clinicopatológicas con la recurrencia local así como con la recurrencia a distancia. En base a la prueba de log-rank o Breslow (cuando fue aplicable), se identificaron las características significativas en el pronóstico de la SLRL, SLRD y SG. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 18.0. (SPSS Inc. Chicago, Illinois, EE.UU).

### **Consideraciones éticas**

El presente estudio contó con la aprobación institucional del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Debido a su naturaleza descriptiva del estudio, no se utilizó consentimiento informado.

## **RESULTADOS**

### **Características de las pacientes**

Este estudio incluyó un total de 157 pacientes. Una paciente tenía historia personal y 7 tuvieron antecedentes familiares de cáncer de mama. Todas las pacientes evaluadas fueron mujeres. La mediana de edad fue de 42 años, con un rango entre los 13 y 81 años. Cuando las pacientes fueron estratificadas por la edad, 98 (62,4%) eran  $\leq$  45 años y 59 (37,6%) fueron  $>$  45 años. Ochenta y ocho (56,1%) casos presentaron tumores en la mama derecha, 67 (42,7%) en la mama izquierda y 2 (1,3%) presentaron tumor bilateral.

### **Características del tratamiento**

Se realizó tratamiento conservador de la mama en 112 (71,3%) pacientes y 45 (28,7%) pacientes fueron sometidas a mastectomía radical o toilette. Los márgenes de disección libres de enfermedad se

encontraron en 54,8% (n=63) pacientes y 45,2% (n=52) pacientes tuvieron márgenes comprometidos. No se consideraron 42 casos en los que no se reportó el compromiso de los márgenes. Se realizó disección axilar en 11 pacientes durante la cirugía de inicio pero no se identificó compromiso ganglionar.

Después del tratamiento quirúrgico de inicio ningún paciente recibió tratamiento con radioterapia y 4 (2,5%) pacientes recibieron tratamiento de quimioterapia. De los cuatro pacientes, uno de ellos recibió tratamiento con ifosfamida-adriamicina por 6 ciclos, un año después del tratamiento desarrollo recurrencia de enfermedad a nivel local y cerebral, por lo que se le programó tratamiento con radioterapia y un nuevo esquema de quimioterapia con docetaxel-gemcitabina por 4 cursos, al momento de la revisión se le encontró estable y sin evidencia de enfermedad. Los otros 3 pacientes, recibieron tratamiento de quimioterapia con esquema adriamicina-ciclofosfamida, sólo uno de ellos desarrollo seis meses después recurrencia pulmonar y finalmente falleció debido a su enfermedad metastásica. Los dos pacientes restantes, se encuentran en observación y sin evidencia de enfermedad.

A los 10 pacientes que presentaron recurrencia de enfermedad a nivel local, se les realizó por segunda vez cirugía conservadora, posteriormente 3 recibieron tratamiento de radioterapia y solo uno de ellos presento una segunda recurrencia de enfermedad a nivel cerebral y falleció. Uno recibió tratamiento de quimioterapia con adriamicina-ciclofosfamida por seis cursos y 6 pacientes no recibieron ningún tratamiento.

Los 3 pacientes que presentaron recurrencia a distancia, recibieron tratamiento con radioterapia y uno de ellos quimioterapia con esquema docetaxel-gemcitabina por 4 cursos.

### **Características histopatológicas**

El rango del tamaño tumoral fue de 0,7 a 30 cm, con una mediana de 6,3 cm. El 40,1% (n=63) de los tumores fue  $\leq$  5 cm y el 59,9% (n=94)  $>$  de 5 cm.

Respecto a la distribución de los tumores de acuerdo a la clasificación histológica, 100 (63,7%) casos fueron benignos, 35 (22,3%) casos *borderline* y 22 (14%) casos malignos. La mediana de edad de las pacientes con tumor filoides benigno, *borderline* y maligno fue de 39,5 años (13-81 años), 46 años (28-76 años) y 45 años (26-68 años) respectivamente. El tamaño promedio de los tumores benignos fue de 6,4 cm; para tumores *borderline* 9,4 cm y 13,5 cm para tumores malignos.

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la edad ( $p=0,047$ ), tamaño tumoral

Tabla 1. Características clinicopatológicas relacionadas con el tipo histológico.

Características	Total n (%)	Histología			P
		Benignos n (%)	Borderline n (%)	Maligno n(%)	
Número de pacientes	157	100 (63,7)	35 (22,3)	22 (14,0)	
<b>Edad</b>					<b>*0,047</b>
≤45 años	98 (62,4)	69 (70,4)	16 (16,3)	13 (13,3)	
>45 años	59 (37,6)	31 (52,5)	19 (32,2)	9 (15,3)	
<b>Lateralidad</b>					0,475
Derecho	88 (56,1)	60 (68,2)	18 (20,5)	10 (11,4)	
Izquierdo	67 (42,7)	38 (56,7)	17 (25,4)	12 (17,9)	
Bilateral	2 (1,3)	2 (100,0)			
<b>Tamaño Tumoral</b>					<b>*0,001</b>
≤5 cm	63 (40,1)	51 (81,0)	8 (12,7)	4 (6,3)	
>5 cm	94 (59,9)	49 (52,1)	27 (28,7)	18 (19,1)	
<b>Atipia Estromal</b>					0,066
No	138 (87,9)	92 (66,7)	27 (19,6)	19 (13,8)	
Si	19 (12,1)	8 (42,1)	8 (42,1)	3 (15,8)	
<b>Celularidad estromal</b>					<b>*&lt;0,001</b>
Leve	50 (48,0)	45 (90,0)	4 (8,09)	2 (2,0)	
Moderada	53 (51,0)	11 (20,8)	26 (49,1)	16 (30,2)	
Marcada	1 (1,0)	0	0	1 (100)	
Desconocido	53				
<b>Pleomorfismo</b>					<b>*&lt;0,001</b>
Leve	58 (56,9)	51 (87,9)	5 (8,6)	2 (3,4)	
Moderado	43 (42,1)	4 (9,3)	24 (55,8)	15 (34,9)	
Marcado	1 (1,0)	0	0	1 (100,0)	
Desconocido	55				
<b>Elementos Heterólogos</b>					0,082
Ausente	94 (98,9)	52 (55,3)	27 (28,7)	15 (16,0)	
Presente	1 (1,1)	0	0	1 (100,0)	
Desconocido	62				
<b>Necrosis Tumoral</b>					<b>*0,003</b>
No	150 (95,5)	97 (64,7)	35 (23,3)	18 (12,0)	
Si	7 (4,5)	3 (42,9)	0 (0,0)	4 (57,1)	
<b>Margen tumoral</b>					0,177
Circunscrito	63 (54,8)	41 (65,1)	14 (22,2)	8 (12,7)	
Expansivo	52 (45,2)	25 (48,1)	16 (30,8)	11 (21,2)	
Desconocido	42				

\*Estadísticamente significativo

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

Tabla 3. Análisis Univariado de los factores clínico-patológicos relacionados con la SLRL, SLRD y la SG a 5 años.

Factor	Total (casos)	SLRL n (%)	P	SLRD n (%)	P	SG n (%)	P
<b>Edad</b>			0,409		0,878		0,193
≤45 años	98	81,7		97,0		93,7	
>45 años	59	91,3		97,8		98,3	
<b>Lateralidad</b>			0,455		0,755		0,690
Derecho	88	90,0		98,5		96,4	
Izquierdo	67	80,5		95,9		94,0	
Bilateral	2	100				100	
<b>Abordaje Quirúrgico</b>			0,991		0,008		0,470
Cirugía de conservación	112	83,2		100		96,4	
Cirugía radical	45	92,4		91,2		93,1	
<b>Tamaño Tumoral</b>			0,678		0,174		0,931
<5	63	82,8		100		94,9	
>5	94	87,9		95,7		95,7	
<b>Márgenes Quirúrgicos</b>			0,585		0,181		0,367
Libre	141	86,6		97,8		94,9	
Comprometido	16	85,7		92,3		100	
<b>Histología</b>			<b>*0,006</b>		<b>*&lt;0,001</b>		<b>*0,044</b>
Benigno	100	90,9		100		98,0	
Borderline	35	83,6		100		94,0	
Maligno	22	75,2		81,1		86,4	
<b>Atipia Estromal</b>			0,695		0,529		0,324
Ausente	138	90,0		97,0		94,8	
Presente	19	64,3		100		100	
<b>Celularidad estromal</b>			0,981		<b>*&lt;0,001</b>		0,414
Leve	50	77,0		100		98,0	
Moderada	53	83,5		94,8		92,2	
Marcada	1	100		0,0		100	
Desconocido	53						
<b>Pleomorfismo</b>			<b>*&lt;0,001</b>		<b>*&lt;0,001</b>		<b>*&lt;0,001</b>
Leve	58	91,3		100		98,3	
Moderado	43	78,9		94,8		93,0	
Marcado	1	0,0		0,0		0,0	
Desconocido	55						
<b>Elementos Heterólogos</b>			0,844		<b>*0,001</b>		0,835
Ausente	94	90		96,7		94,5	
Presente	1	100		0,0		100	
Desconocido	62						
<b>Necrosis Tumoral</b>			0,739		<b>*0,004</b>		<b>*0,001</b>
Ausente	150	85,7		98,1		96,6	
Presente	7	100		75		71,4	
<b>Margen tumoral</b>			0,988		<b>*0,052</b>		0,749
Circunscrito	63	83,6		100		95,2	
Expansivo	52	86,4		91,7		94,2	
Desconocido	42						

\*Estadísticamente significativo

( $p=0,001$ ), atipia estromal ( $p=0,066$ ), celularidad estromal ( $p<0,01$ ), pleomorfismo ( $p<0,01$ ) y necrosis tumoral ( $p=0,003$ ) con relación al tipo histológico (Tabla 1).

#### Asociación entre variables clínico patológicas con la recurrencia local y a distancia

Las características clinicopatológicas de los pacientes con recurrencia local o a distancia están resumidas en la tabla 2.

La mediana de seguimiento fue 6,9 años. Doce (7,6%) pacientes desarrollaron recurrencia de enfermedad, 9 desarrollaron recurrencia local, 2 recurrencia a distancia y 1 de ellos presentó recurrencia local y metástasis a distancia a la vez. De los pacientes con recurrencia local 4 fueron benignos, 3 *borderline* y 3 malignos. De las metástasis a distancia los 3 fueron tumor filoides maligno.

En las pacientes con recurrencia local, la mediana de edad al momento del diagnóstico del tumor primario fue 38 años (rango: 30–49 años) y la mediana del tamaño tumoral fue 6,25cm (rango: 2,6 - 7 cm). Con respecto a la recurrencia local se encontró asociación significativa con el grado de pleomorfismo ( $p=0,002$ ), respecto a la recurrencia a distancia fueron significativas el abordaje quirúrgico ( $p=0,022$ ), histología ( $p<0,01$ ), celularidad estromal ( $p<0,01$ ), pleomorfismo ( $p<0,01$ ) y elementos heterólogos ( $p=0,032$ ).

De los 3 casos con recurrencia a distancia, una paciente presentó metástasis pulmonar; otra, compromiso de partes blandas en la región escapular y metástasis pulmonar y la última recurrencia local y compromiso pulmonar. Ninguna de las pacientes tenía antecedentes de cáncer de mama personal o familiar. En todas las pacientes el tamaño tumoral al diagnóstico fue mayor de 10 cm y se les sometió a mastectomía radical.

#### Análisis de supervivencia

Durante el seguimiento de los pacientes se registraron 7 fallecimientos, de los cuales 2 desarrollaron enfermedad metastásica a partir del diagnóstico de tumor filoides, uno de ellos tuvo como segundo diagnóstico cáncer de pulmón y metástasis mediastinal, los 4 restantes fallecieron por causas no relacionadas a la enfermedad de fondo.

Durante el seguimiento, no se alcanzó la mediana para SLRL, SLRD y SG. En el análisis que se realizó para la SLRL, se encontró significativo el tipo histológico ( $p=0,006$ ) y el grado de pleomorfismo ( $p<0,01$ ). Para el análisis de la SLRD, se encontró que el abordaje quirúrgico ( $p=0,008$ ), el tipo histológico ( $p<0,01$ ) y algunas características

histológicas tales como la celularidad estromal ( $p<0,01$ ), el grado de pleomorfismo ( $p<0,01$ ), elementos heterólogos ( $p<0,01$ ), necrosis tumoral ( $p=0,004$ ) fueron factores pronósticos. En relación a la sobrevida global, se encontró a la histología ( $p=0,044$ ), el grado de pleomorfismo ( $p<0,01$ ) y necrosis tumoral ( $p=0,001$ ) como factores predictores pronósticos. Las características clínico-patológicas de los pacientes y correlación con la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global están resumidas en la tabla 3.

Debido a que en la población evaluada hubo pocos eventos no fue posible realizar un análisis estadístico multivariado.

## DISCUSIÓN

El tumor filoides de la mama constituye menos del 1% de todas las neoplasias de la mama y sólo el 2,3% de todas las neoplasias mamarias fibroepiteliales.<sup>1,2</sup> Estos tumores se presentan en un amplio rango de edad entre las mujeres, con una edad promedio entre los 35 a 55 años. En nuestra serie, todas las pacientes fueron mujeres, con una edad que oscila entre los 13 a 81 años, siendo la mediana de edad de 42 años, similar a lo reportado por Huaman (2002),<sup>19</sup> con una mediana 42 años. Diversos estudios han reportado similares resultados en otras poblaciones.<sup>1,2,7,20-23</sup> El 62,4% de pacientes fueron menores de 45 años.

En el análisis univariado de Kaplan-Meier para identificar factores predictivos de pronóstico no se encontró asociación significativa entre la edad y SLRL, SLRD y SG, similar a lo obtenido en otros estudios en los que se relacionó la edad con la recurrencia local y recurrencia a distancia.<sup>20,24,25</sup> Sin embargo, Chen et al. (2005)<sup>26</sup> encontraron que la edad fue un factor significativo para la recurrencia local. Por otro lado Spitaleri et al.<sup>1</sup> reportaron que los pacientes con neoplasias mamarias y eran menores de 35 años, tenían un riesgo más alto de desarrollar tumores filoides.

En nuestra serie la tasa de recurrencia local fue de 6,4%, por debajo de lo reportado en otros estudios (12,2% - 32%)<sup>20,27</sup> y de 1,9% para recurrencia a distancia, similar a lo reportado por Chen et al. (1,7%)<sup>26</sup> pero por debajo de lo descrito por Wei et al. (6,3%).<sup>28</sup>

En nuestro estudio, solo doce pacientes presentaron recurrencia de enfermedad, 10 presentaron recurrencia local, 2 recurrencia a distancia y un paciente recurrencia sincrónica. Al igual que en estudios previos, la localización más frecuente de recurrencia a distancia fue el pulmón (2/3), seguido de tejido blando (1/3) y cerebro (1/3).<sup>26,28</sup>

En el análisis de la sobrevida se encontró que la

histología y el grado de pleomorfismo fueron factor de pronóstico que fue significativo tanto para la SLRL como para la SLRD y la SG.<sup>1,2</sup> Para la SLRD, se encontró además que el abordaje quirúrgico y también algunas características histológicas tales como la celularidad estromal, elementos heterólogos, necrosis tumoral fueron también factores predictores de pronóstico. En SG, se encontró como factor significativo además a la necrosis tumoral. Variables cuyo valor como factor pronóstico ha sido anteriormente descrito en diferentes estudios.<sup>21,22,29</sup>

En nuestra revisión, el estado de los márgenes de escisión ya sean libres o comprometidos no fueron factores significativos para una recidiva local o a distancia, lo que difiere de lo reportado por **Belkacémi et al.**<sup>2</sup> y por **Wei et al.**<sup>28</sup> quienes encontraron que el riesgo de recurrencia en el grupo de pacientes con márgenes cercanos o comprometidos era mayor que el del grupo con márgenes libres, pero no había diferencias entre ellos.

Dentro de nuestro grupo de pacientes, ninguno recibió radioterapia después de la cirugía al diagnóstico y solo 4 la recibieron después de la recurrencia local, de estos sólo uno presentó una segunda recurrencia de enfermedad a nivel cerebral y falleció. Según el algoritmo que se presenta en la guía de la NCCN para manejo de tumor filoides<sup>30</sup>, los pacientes deben ir a cirugía ya sea de conservación o radical y debe considerarse el tratamiento de radioterapia en aquellas pacientes con recurrencia local, siendo esto categoría 2B. En la literatura, la radioterapia ha demostrado reducir el riesgo de recurrencia local y sobrevida libre de enfermedad en los tumores malignos, pero no de metástasis a distancia. El tratamiento se recomienda en pacientes con tumores malignos y con resección incompleta.<sup>1,2,21,30,31</sup>

El rol del tratamiento adyuvante con quimioterapia también es cuestionable y no tiene una indicación clara.<sup>32,33</sup> En nuestra serie, solo 4 (2,5%) pacientes recibieron quimioterapia de los cuales 2 presentaron progresión de enfermedad, uno a nivel local - cerebral y uno a nivel pulmonar, este último falleció por progresión de enfermedad. La quimioterapia es considerada según la guía de la NCCN, en aquellos pacientes con enfermedad metastásica que deberían ser manejados como sarcomas de partes blandas.<sup>30</sup>

Con los pocos casos que evaluamos en esta serie, no se han podido establecer conclusiones estadísticas sobre la utilidad y los beneficios de los tratamientos adyuvantes.

Aunque existen reportes previos sobre el tumor filoides de la mama en el Perú, a nuestro conocimiento este es el primer estudio que reporta el pronóstico a largo plazo para esta enfermedad.

En conclusión, los tumores filoides de la mama son tumores con baja incidencia ya que en nuestra población representaron el 2.3% de todas las neoplasias de la mama evaluadas en el INEN. Nuestros datos confirmaron que es una patología con buen pronóstico. El subtipo histológico más común fue el benigno y el subtipo maligno, presenta una clínica más agresiva, observada en la relación entre el tipo histológico, el tamaño tumoral y la recurrencia ya sea local o a distancia. Se ha mostrado también que los márgenes de escisión ya sean libres o comprometidos no fueron factores significativos para recurrencia local o a distancia. El tipo histológico y el grado de pleomorfismo fueron factores de pronóstico para la SLRL, así como el abordaje quirúrgico, el tipo histológico y algunas características histológicas tales como la celularidad estromal, el grado pleomorfismo, elementos heterólogos, necrosis tumoral fueron factores pronósticos para la SLRD. En relación a la sobrevida global, se encontró a la histología, el grado de pleomorfismo y necrosis tumoral como factores pronósticos.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Spitaleri G, Toesca A, Botteri E, Bottiglieri L, Rotmensz N, Boselli S, et al. Breast phyllodes tumor: a review of literature and a single center retrospective series analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013; 88: 427-36.
2. Belkacémi Y, Bousquet G, Marsiglia H, Ray-Coquard I, Magné N, Malard Y, et al. Phyllodes tumor of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70: 492-500.
3. Norris HJ, Taylor HB. Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes analysis of ninety-four cases. *Cancer.* 1967; 20: 2090-9.
4. Macdonald OK, Lee CM, Tward JD, Chappel CD, Gaffney DK. Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Cancer.* 2006;107: 2127-33.
5. Park HL, Kwon SH, Chang SY, Huh JY, Kim JY, Shim JY, et al. Long-Term Follow-Up Result of Benign Phyllodes Tumor of the Breast Diagnosed and Excised by Ultrasound-Guided Vacuum-Assisted Breast Biopsy. *J Breast Cancer.* 2012; 15: 224-229.
6. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Van de Vijver MJ. *The World Health Organization histological typing of breast tumors.* ed. 4, editor. France: IARC Press; 2012.
7. Reinfuss M, Mitus J, Duka K, Stelmach A, Rys J, Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer.* 1996; 77: 910-6.
8. Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, Delledonne V, Grassi M, Rovini D, et al. Surgical treatment of Phyllodes tumors of the breast. *Cancer.* 1989;63 :2532-6.
9. Khosravi-Shahi P. Management of non metastatic phyllodes tumors of the breast: review of the literature. *Surg Oncol.* 2011;20:e143-8.
10. Schwentner L, Kurzeder C, Kreienberg R, Wöckel A. Focus on haematogenous dissemination of the malignant cystosarcoma filodes: Institutional experience. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283:591-6.
11. Shabahang M, Franceschi D, Sundaram M, Castillo MH, Moffat FL, Frank DS, et al. Surgical management of primary breast sarcoma. *Am Surg.* 2002;68:673-7
12. Mitus JW, Blecharz P, Reinfuss M, Kulpa JK, Skotnicki P, Wysocki WM. Changes in the clinical characteristics, treatment options, and therapy outcomes in patients with phyllodes tumor of the breast during 55 years of experience. *Med Sci Monit.* 2013;19:1183-7.
13. Stockdale AD, Leader M. Phyllodes tumour of the breast: response of the radiotherapy. *Clin Radiol.* 1987; 38:287.
14. August DA, Kearney T. Cystosarcoma phyllodes: mastectomy,

- lumpectomy, or lumpectomy plus irradiation. *Surg Oncol.* 2000; 9: 49-52.
15. Lenhard MS, Kahlert S, Himsel I, Ditsch N, Untch M, Bauerfeind I. Phyllodes tumour of the breast: clinical follow-up of 33 cases of this rare disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 138: 217-21.
  16. Hawkins RE, Schofield JB, Wiltshaw E, Fisher C, McKinna JA. Ifosfamide is an active drug for chemotherapy of metastatic cystosarcoma phyllodes. *Cancer.* 1992;69:2271-5.
  17. Sheen-Chen SM, Chou FF, Chen WJ. Cystosarcoma phylloides of the breast: a review of clinical, pathological and therapeutic option in 18 cases. *J Surg Oncol.* 1994;56:108-12.
  18. Hopkins ML, McGowan TS, Rawlings G, Liu FF, Fyles AW, Yeoh JL, et al. Phylloides tumor of the breast: a report of 14 cases. *J Surg Oncol.* 1991;76:101-4.
  19. Huaman N. Correlación clínico patológica del tumor Phyllodes de mama, en Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre 1990 - 1999. Tesis para optar por título de especialista. UNMSM. 2002.
  20. Tan PH, Thihe AA, Tan WJ, Thu MM, Busmanis I, Li H, et al. Phyllodes Tumour Network Singapore. Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: a nomogram based on histological criteria and surgical margins. *J Clin Pathol.* 2012;65:69-76.
  21. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zagars GK, Pisters PW, Pollock RE, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer.* 2000; 89: 1502-11.
  22. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Rosendahl I, Silfverswärd C. Prognostic factors in cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 77 patients. *Cancer.* 1991;68:2017-22.
  23. Abugattas J, Castro O, Cardenas R, Leon L, Vigil C, Velarde R, et al. Tumor Phyllodes de mama: experiencia con 324 pacientes. *Acta Cancerológica.* 1997; 27:17-24.
  24. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, Tanabe KK, Ott MJ, Souba WW. Surgical management of phyllodes tumors. *Arch Surg.* 1999; 134:487- 92.
  25. Taira N, Takabatake D, Aogi K, Ohsumi S, Takashima S, Nishimura R, et al. Phyllodes Tumor of the Breast: Stromal Overgrowth and Histological Classification are Useful Prognosis -predictive Factors for Local Recurrence in Patients with a Positive Surgical Margin. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37:730-6.
  26. Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, Yang TL, Jeng KS, Liu CL, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: Retrospective review of 172 cases. *J Surg Oncol.* 2005;91:185-94.
  27. Tan PH. Breast phyllodes tumours - morphology and beyond. *Ann Acad Med Singapore.* *Ann Acad Med Singapore.* 2005;34:671-7.
  28. Wei J, Tan YT, Cai YC, Yuan ZY, Yang D, Wang SS, et al. Predictive factors for the local recurrence and distant metastasis of phyllodes tumors of the breast: a retrospective analysis of 192 cases at a single center. *Chin J Cancer.* 2014;33:492-500.
  29. Pandey M, Mathew A, Kattoor J, Abraham EK, Mathew BS, Rajan B, et al. Malignant phyllodes tumor. *Breast J.* 2001; 7:411-6.
  30. Bouhafa T, Masbah O, Bekkouch I, Afqir S, Mellas N, Ismaili N, et al. Phyllodes tumors of the breast: analysis of 53 patients. *Cancer Radiotherapie.* 2009; 13: 85-91.
  31. Stebbing JF, Nash AG. Diagnosis and management of phyllodes tumour of the breast: experience of 33 cases at a specialist centre. *Ann R Coll Surg Engl.* 1995; 77: 181-184.
  32. Morales-Vásquez F, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Lopez-Basave HN, Gallardo D, Hortobagyi GN, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and dacarbazine has no effect in recurrence-free survival of malignant phyllodes tumors of the breast. *The Breast Journal.* 2007; 13: 551-6.
  33. Guerrero MA, Ballard BR, Grau AM. Malignant phyllodes tumor of the breast: review of the literature and case report of stromal overgrowth. *Surg Oncol.* 2003;12:27-37.
  34. Christensen L, Schiødt T, Blichert-Toft M, Hansen JP, Hansen OH. Sarcomas of the breast: a clinico-pathological study of 67 patients with long term follow-up. *Eur J of Sur Onc.* 1988; 14: p. 241-7.

**Declaración de conflictos de intereses:** HG es editor general 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/>



## Reporte de un caso de cáncer de testículo con metástasis inguinal

A case report of testicular cancer with inguinal metastasis

Raúl Alarco<sup>1</sup>, Jorge Baluarte<sup>1</sup>, Iván Aguilar<sup>2</sup>.

### RESUMEN

Es conocida la relación entre criptorquidia y cáncer testicular, incluso en pacientes en los cuales se ha realizado orquidopexia. Además, el cáncer de testículo tiende a metastatizar hacia el retroperitoneo, pero se ha descrito diseminación inguinal, sobre todo en pacientes con antecedente de cirugía inguinal. Presentamos el caso de un paciente con antecedentes de agenesia de testículo derecho y una hernioplastia inguinal izquierda durante la niñez. Acude a la consulta con una masa inguinal izquierda y en la tomografía se encuentran ganglios retroperitoneales e iliacos izquierdos. Tiene una HCG en 7,96 mUI/ml y AFP en 2,6 ng/ml. Se realiza una orquiectomía radical retrógrada izquierda con disección de ganglio inguinal izquierdo y en la patología se encuentra un tumor germinal mixto con componente de seminoma clásico (60%) y carcinoma embrionario (40%), con metástasis a ganglio inguinal.

### ABSTRACT

There is a known relationship between cryptorchidism and testicular cancer, even after orchidopexy. Testicular cancer usually metastasizes to the retroperitoneum, but there are cases of described inguinal metastasis, particularly in patients with history of inguinal surgery. We present a case of a patient with history of agenesis of the right testicle and left hernioplasty during childhood. He comes to the office with a left inguinal mass. In the CAT scan we find left iliac and retroperitoneal nodes. HCG en 7.96 mUI/ml and AFP en 2.6 ng/ml. This patient was scheduled for a left radical orchiectomy with left inguinal node exeresis. The pathology study shows a mixed germinal tumor with a component of classic seminoma (60%) and embrionary carcinoma (40%), with inguinal node metastasis.

**Palabras clave:** *Cáncer testicular, metástasis inguinal* **Keywords:** *Testicular cancer, inguinal metastasis*

### Afiliaciones:

- 1, Departamento de Cirugía Oncológica, Oncosalud-AUNA. Lima, Perú.
- 2, Departamento de Urología Oncológica, Oncosalud-AUNA. Lima, Perú.

### Autor para correspondencia:

Iván Aguilar  
Dirección: Av. Guardia Civil 229, San Borja, Lima 41, Perú.  
Teléfono: (511) 513-7900  
Email: ivanaguilarmarin@yahoo.com

Recibido el 27 de Abril de 2015  
Aceptado para publicación el 2 de Junio de 2015

### INTRODUCCIÓN

La asociación entre cáncer testicular y criptorquidia está definida claramente en la literatura, siendo el riesgo 4 a 8 veces mayor en los pacientes con criptorquidia.<sup>1,2</sup>

La diseminación usual del cáncer testicular es hacia los ganglios retroperitoneales, pero también se ha descrito diseminación inguinal, sobre todo en pacientes con antecedente de cirugía inguinal.<sup>3</sup>

A continuación, presentamos el caso de un paciente con cáncer de testículo con ganglio inguinal con un antecedente de cirugía inguinal previa.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta un paciente que acude por aumento de volumen y dolor en testículo izquierdo de aproximadamente un mes de duración. Niega baja de peso u otros síntomas. Como antecedentes relevantes presenta agenesia de testículo derecho y una hernioplastia inguinal izquierda durante la

niñez. Al examen se nota adenopatía inguinal izquierda de aproximadamente 3 cm de diámetro, no dolorosa; hay ausencia de testículo derecho, y el testículo izquierdo mide 8x6 cm, de consistencia aumentada. Se palpa además engrosamiento del cordón espermático izquierdo. No hay otras alteraciones significativas al examen físico. En la tomografía abdominopélvica se observan ganglios retroperitoneales de 2,4 cm, así como en la cadena iliaca izquierda. La tomografía torácica se encuentra libre de componente neoplásico aparente. También se observan las adenopatías inguinales izquierdas. Tiene una HCG en 7,96 mUI/ml y AFP en 2,6 ng/ml.

Se plantea el diagnóstico de cáncer de testículo y se programa una orquiectomía radical retrógrada izquierda con disección de ganglio inguinal izquierdo y biopsia por congelación. En la cirugía se encuentra fibrosis peritesticular por fijación del testículo en cirugía previa. Se encuentran adenopatías inguinales izquierdas y se extrae un ganglio de 3 cm para estudio por congelación, el cual resulta positivo para neoplasia maligna. Tras la cirugía el paciente

presenta hematoma escrotal, el cual es drenado sin mayores complicaciones.

En la patología presenta testículo izquierdo un tumor germinal mixto con componente de seminoma clásico (60%) y carcinoma embrionario (40%), infiltración de la albugínea, compromiso de la rete testis y cordón espermático libre de neoplasia. Márgenes y epidídimo libres. La biopsia del ganglio inguinal se describe como macrometástasis con extensión extracapsular de tumor germinal. Se diagnostica como tumor germinal T2-N2b-M0, y por este motivo se recomienda al paciente iniciar quimioterapia lo antes posible.

Dos semanas después de la cirugía, el paciente acepta iniciar quimioterapia y se hospitaliza por este motivo. Recibe en total tres cursos de BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino) en dos meses. Al finalizar el tratamiento quimioterápico, se obtiene una tomografía abdominopélvica, donde no se observan masas. Desde entonces se aplica ampollas mensuales de testoviron de 250 mg sin mayores interurrencias.

## DISCUSIÓN

La criptorquidia es uno de los factores de riesgo más importantes para cáncer de testículo. Se ve que hasta el 10% de pacientes que presentan esta enfermedad, tienen un antecedente de criptorquidia, con o sin orquidopexia correctiva.<sup>4</sup> La orquidopexia debe realizarse en el paciente lo antes posible, para disminuir el riesgo de la progresión a cáncer,<sup>5</sup> aunque la orquidopexia no elimina por completo el riesgo de cáncer testicular.<sup>6</sup> En pacientes adultos, lo recomendado es realizar una orquiectomía al descubrir el testículo no descendido.<sup>7</sup>

Clásicamente, la diseminación linfática del cáncer testicular es hacia los ganglios retroperitoneales, pero en la literatura se puede encontrar casos de diseminación inguinal<sup>3</sup>, sobre todo en casos de pacientes con cirugía inguinal o testicular previa, aunque también se ha descrito esta diseminación en pacientes que no presentan este antecedente.<sup>8,9</sup>

Debido a la rareza de la diseminación inguinal, no hay protocolos de tratamiento definidos, por lo que en este paciente se inicia tratamiento con quimioterapia como se indica para casos con

compromiso ganglionar.<sup>10</sup> Se sabe que con los protocolos actuales, el éxito del tratamiento se puede dar hasta en 80% de pacientes con enfermedad metastásica,<sup>4</sup> pero no contamos con información específica para pacientes con compromiso ganglionar inguinal.

## CONCLUSIONES

La metástasis inguinal del cáncer testicular es una forma de presentación atípica de esta enfermedad. Actualmente, pese a que el cáncer de testículo presenta buen pronóstico con el tratamiento, no existen protocolos definidos para el tratamiento de pacientes con compromiso inguinal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kollin C, Ritzen EM. Cryptorchidism: a clinical perspective. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014; 11 Suppl 2:240-50.
2. Lip SZ, Murchison LE, Cullis PS, Govan L, Carachi R. A meta-analysis of the risk of boys with isolated cryptorchidism developing testicular cancer in later life. *Arch Dis Child.* 2013; 98:20-6.
3. Coloma A, Arellano R, Garrido P, Fernández I, Couñago F, Gómez-Ulla J, et al. Diseminación linfática atípica de un tumor testicular sobre un testículo criptorquídico. *Arch Esp Urol.* 2009; 62:389-92.
4. Hannah N, Einhorn L. Testicular Cancer-Discoveries and Updates. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2005-16.
5. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjöld A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med.* 2007; 356:1835-41.
6. Giwercman A, Grindsted J, Hansen B, Jensen OM, Skakkebaek NE. Testicular cancer risk in boys with maldescended testis: a cohort study. *J Urol.* 1987; 138:1214-6.
7. Alonso FJ, Amador BV, Fragas R, Ares Y, Carballo L. Testículos no descendidos y cáncer. *Arch EspUrol.* 2005; 58:365-372.
8. Klein FA, Whitmore WF Jr, Sogani PC, Batata M, Fisher H, Herr HW. Inguinal lymph node metastases from germ cell testicular tumors. *J Urol.* 1984; 131:497-500.
9. Daugaard G, Karas V, Sommer P. Inguinal metastases from testicular cancer. *BJU Int.* 2006; 97:724-6.
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Testicular Cancer Version 1.2014. NCCN, 2014.

**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/>

## Epidemiología del cáncer de mama triple negativo en el Perú

Epidemiology of triple negative breast cancer in Peru

Mayer Zaharia<sup>1</sup>, Alexandra Prado<sup>2</sup>, Nadezhda Cárdenas<sup>3</sup>, Zaida Morante<sup>4</sup>, Henry Gómez<sup>4</sup>, Gustavo Sarria<sup>1</sup>, Jorge Moscol<sup>1</sup>, Luis Pinillos<sup>1</sup>, Carlos Perez<sup>5</sup>.

### RESUMEN

En las últimas décadas se han producido múltiples publicaciones describiendo la epidemiología y la biología molecular del cáncer de mama triple negativo; sin embargo aún no se ha descrito de una manera integral las características epidemiológicas de esta enfermedad en el Perú. En este artículo de revisión describimos trabajos publicados en la literatura nacional e internacional sobre esta neoplasia maligna que representa todo un desafío para los oncólogos.

### ABSTRACT

In recent decades there have been many publications describing the epidemiology and molecular biology of triple-negative breast cancer; however has not yet been described in a comprehensive manner the epidemiology of the disease in Peru. In this review article we describe published in national and international literature on this malignancy that represents a challenge for oncologists.

**Palabras clave:** *Neoplasias de la Mama, Marcadores Biológicos de Tumor, Factores de Riesgo, Epidemiología.*

**Keywords:** *Breast Neoplasms, Biological Tumor Markers, Risk Factors, Epidemiology*

#### Afiliaciones:

- 1, Radioncología, AUNA. Lima, Perú.
- 2, Universidad Peruana Cayetano Heredia
- 3, Escuela de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista
- 4, Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
- 5, Department of Radiation Oncology, Mallinckrodt Institute of Radiology/Siteman Cancer Center, Washington University School of Medicine

#### Autor para correspondencia:

Mayer Zaharia  
 Dirección: Paseo de la Republica 3650. Lima 27, Perú.  
 Teléfono: (511) 422-5520  
 Email: mayerzaharia@hotmail.com

Recibido el 27 de Abril de 2015  
 Aceptado para publicación el 25 de Mayo de 2015

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es un problema de salud pública en el Perú y en el mundo, que cobra la vida de más de medio millón de mujeres cada año. A pesar de los grandes esfuerzos que se están realizando recientemente, esta enfermedad aún guarda misterios en su biología.

En el año 2000, el conocimiento de la biología de los tumores de mama sufrió un dramático cambio, pues se mostró que la biología de la enfermedad está explicada por los genes que expresa, pudiéndose clasificar esta neoplasia en cuatro grandes subtipos, los cuales corresponden a luminal A, luminal B, HER2 enriquecido y el tipo basal.<sup>1,2</sup> Si bien es cierto que la determinación de los subtipos moleculares del cáncer de mama se realiza mediante la expresión de mRNA, estudios posteriores pudieron demostrar que con simples estudios de inmunohistoquímica con un grupo de marcadores (ER, PR, HER2, CK5/6, EGFR) era posible obtener un sustituto de estos subtipos

moleculares, los cuales igualmente, guardan relación con el pronóstico de las pacientes.<sup>3</sup>

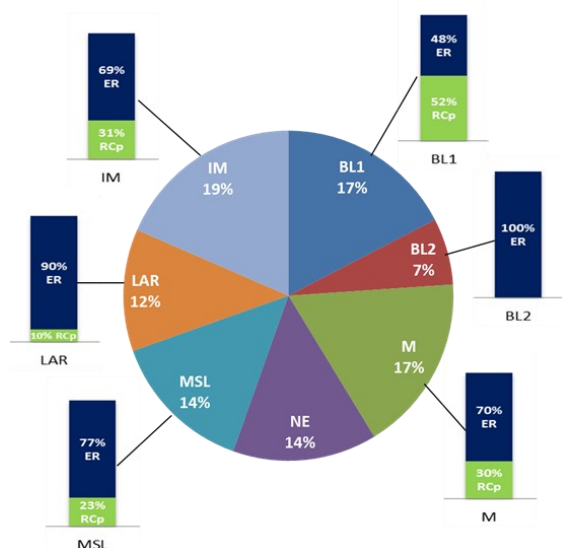
El cáncer de mama triple negativo (CMTN) corresponde a un grupo heterogéneo de tumores que al carecer de la expresión de receptores de estrógeno, progesterona y HER2 (los tres marcadores más importantes en cáncer de mama), son catalogados como exclusión, como tumores triple negativo, aunque pueden observarse conductas clínicas muy diversas.<sup>4,5</sup> La principal característica clínica de los CMTN es su agresividad, presentando tasas más altas de recurrencia, principalmente antes de los 3 años, donde predominan las metástasis viscerales (hígado, pulmón y sistema nervioso central) y una elevada mortalidad sobre todo cuando hay enfermedad residual.

Estudios moleculares recientes, han descrito que el CMTN es en realidad un grupo de seis enfermedades distintas, las cuales difieren en su

comportamiento clínico, sensibilidad a la quimioterapia y supervivencia<sup>7</sup> (Figura1):

- **Tipo basal 1:** Presentan sobre regulación de genes del ciclo celular, reparación del ADN y de proliferación celular.
- **Tipo basal 2:** Son gobernados por señalización de factores de crecimiento (EGFR, MET, Wnt, IGF1R).
- **Inmunomodulador:** Sobreexpresan genes involucrados en procesos de inmunidad celular (cáncer de mama medular).
- **Mesenquimal:** Presentan sobre regulación de genes relacionados con la movilidad celular, diferenciación celular, y con las vías de receptores que interaccionan con la matriz extracelular.
- **Mesenquimal de tipo células madre:** Comparten procesos biológicos similares al tipo mesenquimal, pero con señalización de factores de crecimiento y enriquecido con genes asociados a la transición epitelial-mesenquimal (cáncer metaplásico).
- **Luminal-Receptor de andrógeno:** Genes relacionados con la señalización del receptor de andrógeno (AR, DHCR24, ALCAM, FASN, FKBP5, APOD, PIP, SPDEF y CLDN8).

Anteriormente, hemos descrito las características del cáncer de mama triple negativo.<sup>8</sup> En este artículo de revisión describimos las características de esta enfermedad en la población peruana a partir de una serie de publicaciones encontradas en la literatura científica.



**Figura1.** Distribución de los subtipos moleculares del cáncer de mama triple negativo y su respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Abreviaturas: BL1, tipo basal 1; BL2, tipo basal 2; M, mesenquimal; MSL, mesenquimal de tipo célula madre; LAR, luminal-receptor de andrógeno; IM, inmunomodulador; NE, no específico; ER, enfermedad residual; RCp, respuesta completa patológica<sup>7,38</sup>.

## ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS DE LA POBLACIÓN

El Perú cuenta con una población estimada de 30 millones 800 mil habitantes, con una similar proporción de hombre con mujeres.<sup>9</sup> Con un PBI anual de \$203,8 mil millones de dólares, el gasto en salud corresponde al 4,8% de esta cifra.<sup>10</sup> Las cifras del proyecto GLOBOCAN 2012 describen una incidencia de alrededor de 43 mil casos nuevos cada año. Los cánceres en mujeres más frecuentes son el cáncer de cuello uterino (incidencia anual ajustada a la edad de 32,7 por 100 mil mujeres) y el cáncer de mama (28 por 100 mil mujeres).<sup>11</sup> La atención del cáncer en el Perú es llevada a cabo por el Ministerio de Salud, la Seguridad Social, las Fuerzas Armadas y las Clínicas Privadas.

Se estima que el cáncer de mama produce en el país una pérdida anual de 26 644 años de vida saludables, con una media de edad al diagnóstico de 54 años y una media de edad a de fallecimiento por esta enfermedad de 58,4 años.<sup>12</sup> El Perú presenta una alta frecuencia de cáncer de mama en la población joven, donde el 42% son premenopáusicas mayores a 35 años, el 8,2% son mujeres premenopáusicas menores de 35 años, y el 51% son mujeres postmenopáusicas, mientras que los datos del IREN Norte muestran una distribución de edades del 1.1% para mujeres entre 20–29 años, 10.6%, entre 30–39 años, 26% para mujeres entre 40–49.<sup>13,14</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA DEL CMTN EN EL PERÚ Y AMÉRICA LATINA

La última publicación del proyecto de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) describe una tasa de incidencia de 28 casos nuevos por cada 100 mil mujeres cada año, mientras que esto corresponde a alrededor de 4 mil casos nuevos por año.<sup>11</sup>

Se ha descrito una influencia muy importante del aspecto racial en la prevalencia del subtipo triple negativo, representando alrededor del 21% de todos los cánceres de mama en población afroamericana, y 9-15% de todos los cánceres de mama en las naciones de origen anglosajona.<sup>3</sup> En población latina se han descrito también incidencias alta de este tipo de cánceres, con una frecuencia de 24,6% en Venezuela, de 23,1% en México y de 27% en Brasil.<sup>15-17</sup> **Vallejos et al. (2010)** en un estudio de pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) describió una frecuencia que el 21,3% de los casos de cáncer de mama en el Perú, corresponden a tumores triple negativos, de manera muy similar **Alarcon-Rozas (2011)**, en un estudio de 1042 pacientes atendidas en la Seguridad Social Peruana, una frecuencia del 20,6% de casos triple negativo.<sup>18,19</sup> Resultan interesantes las descripciones de una frecuencia más alta de estos subtipos en

hospitales en otras ciudades peruanas. Un trabajo con una población relativamente pequeña de pacientes (75 pacientes) con cáncer de mama en Arequipa, describen una frecuencia del cáncer de mama del 30,8%; mientras que en la ciudad de Chiclayo, se describe en una muestra de 117 pacientes, una frecuencia del 32,5% de CMTN.<sup>20,21</sup>

Adicionalmente, se ha descrito que el 11,1% de los casos de cáncer de mama en varones peruanos corresponde al fenotipo triple negativo.<sup>22</sup>

### EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Los grupos peruanos de investigación han podido identificar, gracias a proyectos colaborativos con la Universidad de Vanderbilt y el *MD Anderson Cancer Center*, las características moleculares del cáncer negativo en el Perú. En esta sección describiremos los hallazgos más importantes, no obstante, cabe aclarar que muchos de estos relatan el rol de estos eventos moleculares en la biología del CMTN en general, mas no una característica peculiar de la población peruana.

Se ha encontrado una frecuencia de las mutaciones del gen PIK3CA en el 9,6% de las pacientes con CMTN, donde las mutaciones corresponden a E545K (1,4%), E545Q (1,4%), H1047R (5,5%), H1047L (1,4%).<sup>23</sup> Un análisis mutacional con secuenciamiento de siguiente generación, mostró que existe una frecuencia del 89% de mutaciones de TP53, 54% de MCL1, 35% de MYC, 11% en BRCA1, y se encontró mutaciones de CDKN2A, NF1, KRAS, CCND1, AKT3, EGFR, CCND2, CCND3, IGF1R, CDK6 y CCNE1 en <10% de los casos.<sup>24</sup> Así mismo, se ha mostrado amplificación del gen JAK2 en el 10,2% de las pacientes.<sup>25</sup>

Se ha descrito una alta actividad glucolítica en el cáncer de mama triple negativo cuando se evalúa la expresión del gen LDHB, que codifica la lactato deshidrogenasa B, correlacionándose una alta expresión de LDHB con la respuesta patológica completa (OR:3,0; P=0,003).<sup>26</sup>

A pesar de que el CMTN carece de los principales blancos terapéuticos (Receptores hormonales y HER2), los estudios moleculares han determinado que la menos el 90% de los casos presentan mutaciones accionables que pueden ser tratables. Las siguientes vías pueden ser utilizadas para la terapia blanco dirigida.<sup>24</sup>

Vía PI3K/mTOR  
Ciclo celular  
Reparación del DNA  
Vía Ras/MAPK  
Receptores de factores de crecimiento.

Como podemos observar, la oncología peruana ha tenido un importante aporte al conocimiento de la

biología de los tumores triple negativo; sin embargo aún nos falta conocer cuál es la distribución de los 6 subtipos moleculares del CMNT en nuestra población.

### CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS DESCRITAS EN EL PERÚ

Se ha descrito que la mediana de presentación del CMTN en el Perú es de 48 años, con un 53% de los casos diagnosticados antes de los 50 años, con un promedio de tamaño del tumor de 36 mm, con 36,4% de los casos con tumores T3 y 38,6%, T4 y el 55% presentan compromiso axilar.<sup>27,28</sup> El 42% de los casos se presentan en estadios avanzados, siendo la supervivencia para todos los estadios clínicos del 67,1% a los 5 años.<sup>18,28</sup> Los sitios de recurrencia más frecuentes son vísceras (37,5%), hueso (25%), piel (20%); sistema nervioso central (12,5%) y mama contralateral (5%).<sup>19</sup>

### CIRUGÍA Y TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CMTN EN EL PERÚ

#### Cirugía como tratamiento de inicio

En el cáncer de mama temprano, la expresión de los receptores hormonales o HER2 no son factores independientes de pronóstico, tal como lo mostró Carrasco et al. (2013); mientras que en el cáncer de mama en estadios I-III, con cirugía como tratamiento de inicio, el CMTN presenta un 2,26% de tasas de recurrencia local a los 5 años, con una tasa de recurrencia a distancia del 20,36%, mostrando en el análisis multivariado que aquellas pacientes con este tipo de cáncer de mama presentan un riesgo de 1,72 veces más de presentar metástasis a distancia, comparado a los tumores luminal A.<sup>29,30</sup>

#### Tratamiento sistémico

Los agentes disponibles para el CMTN incluyen a las antraciclinas, taxanos, ixabepilona, y sales de platino, así como los agentes antiangiogénicos. Un reporte de experiencias institucionales sobre las tasas de respuesta a la quimioterapia del cáncer de mama triple negativo, muestra una tasa de respuesta completa del 9%, respuesta parcial del 48,3%, de enfermedad estable del 1,1% y de progresión de enfermedad del 38,2%.<sup>31</sup> Estas son tasas inferiores comparadas a las descritas por la literatura que reportan tasas de respuesta entre el 20% al 30% de los casos.<sup>32</sup> Desafortunadamente, no existen muchos estudios clínicos de CMTN en el país. Los datos obtenidos del repositorio clinicaltrials.gov demuestran que solo hay 2 ensayos clínicos registrados en el Perú (**Figura2**).

### ROL DE LA RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER TRIPLE NEGATIVO

El empleo de la radioterapia para el control locoregional de la enfermedad en una neoplasia tan heterogénea como el cáncer de mama constituye un



13. Vallejos Sologuren C, Gomez HL, Abugattas JE, Marcelo MJ, Doimi F, Neciosup S, et al. Clinicopathologic, molecular subtype, and survival prognostic features in premenopausal breast cancer patients by age at diagnosis. *ASCO Meeting Abstracts*. 2010;28 (suppl 15):653.
14. Díaz Plasencia JA, Hernandez Moron PM, Burga Vega AM. Registro Hospitalario de Cáncer Informe 2010–2011. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas “Dr. Luis Pinillos Ganoza”
15. Márquez M, Lacruz JC, Borges LF. Sobrevida en pacientes con CMTN. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2012;72: 152-160.
16. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, Blake-Cerda M, Arce C, Motola-Kuba D, et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer* 2011;117:3658-69.
17. Amaral AL, Vitral I, Koifman S. Triple-Negative Breast Cancer in Brazilian Women without Metastasis to Axillary Lymph Nodes: Ten-Year Survival and Prognostic Factors. *British Journal of Medicine & Medical Research* 2013;3: 880-896.
18. 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.
19. Alarcon-Rozas AE, Cueva MR, Galarreta J, Torres J, Gonzales E, Ramirez J. Features of recurrence of triple-negative (TN), non-metastatic breast cancer (NMBC) patients: A single institution study. *J Clin Oncol*. 2011;29 (suppl 27; abstract 180).
20. Mendoza-del Solar G, Cervantes-Pacheco F. Cáncer de mama triple negativo. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2014;27:75-78.
21. Pinto-Larea I, Pinto-Tipismana I. Perfil epidemiológico, clínico y anatomopatológico del cáncer de mama en el hospital nacional Almazor Aguinaga Asenjo enero-diciembre 2011. *Rev. cuerpo méd. HNAAA* 2013; 6:8-13.
22. Pinto M, Vigil C, Miller H. Características Inmuno-Histoquímicas del Cáncer de Mama en varones. *Cirujano* 2012;9:25-31.
23. Castaneda CA, Lopez-Illasaca M, Pinto JA, Chirinos-Arias M, Doimi F, Neciosup SP, et al. PIK3CA mutations in Peruvian patients with HER2-amplified and Triple Negative non Metastatic- breast cancers. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2014;7:142-8.
24. Balko JM, Giltane JM, Wang K, Schwarz LJ, Young CD, Cook RS, et al. Molecular profiling of the residual disease of triple-negative breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies actionable therapeutic targets. *Cancer Discov* 2014;4:232-45.
25. Balko JM, Giltane JM, Schwarz LJ, Sanders ME, Wang K, Harris LN, et al. JAK2 amplifications are enriched in triple negative breast cancers (TNBCs) after neoadjuvant chemotherapy and predict poor prognosis. *Cancer Res* 2013;73 (24 Suppl; Abstract nr S6-01).
26. Dennison JB, Molina JR, Mitra S, González-Angulo AM, Balko JM, Kuba MG, et al. Lactate dehydrogenase B: a metabolic marker of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19:3703-13.
27. 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.
28. Gómez H, Vigil C, Moscol A, Dyer R, Poquioma E, Vallejos C. Descripción y evolución del cáncer de mama en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas: 2000-2002. Editado por: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 2014.
29. Carrasco M, Gómez H, Vigil C. Factores pronósticos en cáncer de mama, estadioclinico temprano (I-IIa) sometidos a cirugía como tratamiento de inicio. *Carcinos* 2013;3:12-18.
30. Garcés M, Pinto J, Marcelo M, Gómez H. Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial. *Carcinos* 2012;3:3-12.
31. Neciosup S, Marcelo M, Ventura L, Vallejos C, Gomez H. Factores asociados a la respuesta patológica a la quimioterapia en el cáncer de mama triple negativo. *Carcinos* 2012;1:11-17.
32. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008 10;26:1275-81.
33. Zaharia M, Caceres E, Valdivia S, Moscol A, Pinillos L. Radiotherapy in the management of locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1179-82.
34. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28:1684–1691.
35. Wang SL, Li YX, Song YW, Wang WH, Jin J, Liu YP, et al. Triple-negative or HER2-positive status predicts higher rates of locoregional recurrence in node-positive breast cancer patients after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1095-101.
36. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, Deschênes J, Lesniak D, Sabri S. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2852–2858.
37. Wilkinson JB, Reid RE, Shaitelman SF, Chen PY, Mitchell CK, Wallace MF, et al. Outcomes of breast cancer patients with triple negative receptor status treated with accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:e159-64.
38. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, Zhang Y, Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F, et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2013;19:5533-40

**Declaración de conflictos de intereses:** HG es editor general 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/>

## Breve evolución histórica del cáncer

Brief historical evolution of cancer

Alejandro Graña<sup>1</sup>

### RESUMEN

Se revisa la historia del cáncer desde tiempos remotos en la pre-historia, alcanzando la etapa de las civilizaciones más antiguas como Egipto, Grecia, Roma y Bagdad, mencionando las descripciones documentadas y tratamientos. Se resume también la evolución histórica de la medicina más cercana, en la Europa del siglo XIX, incidiendo en los descubrimientos que ayudaron al avance del tratamiento del cáncer entonces, como la cirugía, y pasos más recientes con el uso de la radioterapia y la quimioterapia, así como otras terapias de avanzada como las biológicas. Se recuerda además una breve historia de la cirugía y la cancerología en el Perú, concluyéndose finalmente que las expectativas del siglo XXI, de acuerdo a la evolución histórica, deberían incidir en la difusión educativa, el diagnóstico precoz, la accesibilidad a los servicios de cáncer y la disponibilidad amplia de los nuevos métodos de tratamientos avanzados para el mayor número posible de personas.

### ABSTRACT

This review is about the history of cancer, since its appearance in pre-historic times and during ancient civilizations like Egypt, Greece, Rome and Bagdad, taking into account the documented descriptions of the disease and its treatments in antiquity. A more recent historic evolution of medicine and surgery is also reviewed, in reference to Europe during the XIX century, taking into account the scientific discoveries that contributed to the progress of medicine then, as well as cancer, with treatments like surgery and later, in the XX century, with radiotherapy and chemotherapy, as well as with modern and recent biological ones. A brief history of surgery and cancer in Peru is described, finally reaching the conclusion that the expectancies during the XXI century will probably reside in the diffusion of education in cancer, in early prevention and diagnosis, in the availability of specialized services, and in the accessibility to modern and advanced treatments for greater number of individuals.

**Palabras clave:** *Cáncer, historia, tratamiento*

**Keywords:** *Cancer, history, treatment*

### Afiliaciones:

1, Asociación para la Historia de la Medicina Peruana

### Autor para correspondencia:

Alejandro Graña Aramburú  
Dirección: Malecón Armendariz 791, Miraflores  
Teléfono: (511) 705-1400  
Email: agrana19@gmail.com

Recibido el 6 de Mayo de 2015

Aceptado para publicación el 25 de Junio de 2015

### INTRODUCCIÓN

Parece indiscutible que lo que conocemos hoy bajo el término genérico de cáncer ha existido siempre en el ser humano moderno, al menos con seguridad dentro del periodo de las civilizaciones en los últimos 5000 años, como lo atestiguan los hallazgos egipcios en el papiro de Smith y de Ebers.<sup>1</sup> Anterior a estas fechas aproximadas, no existe evidencia absoluta que los *Homo sapiens* de los últimos 200 000 años lo hayan padecido, aunque es de suponer que seguramente hace 40 000 años, en la época Cromagnon europea, existía tal condición, si se tiene en cuenta al menos la etiología genética. Es probable que a partir de la aparición de la agricultura y la domesticación de animales, entre 12 000 y 8 500 años atrás, cuando el *H. sapiens* tomó contacto cercano con las plantas y los animales, y mayor número de microorganismos, hayan aparecido ciertas formas de cáncer, considerando que la alimentación humana cambió radicalmente con nuevos granos, bayas y frutos; y con la ingesta de productos lácteos de la cabra, la vaca, el carnero, y tal vez de otros animales dentro de las 5 especies primariamente domesticadas.<sup>2</sup> Hay un

reciente hallazgo en el norte de Sudán, en un fósil de 3200 años de antigüedad, que muestra signos de metástasis, en especial en la escápula, considerado la documentación más antigua con respecto al cáncer.<sup>3</sup> En total existen alrededor de 200 fósiles hallados que tienen alguna evidencia de haber padecido enfermedad maligna, algunos correspondientes al periodo pre-hispánico de México y Perú (CIMAC noticias, 2007).

### EGIPTO, GRECIA, ROMA Y BAGDAD

El papiro egipcio más antiguo es el de Smith (1600 A.C.), actualmente recopilado en la Academia de Medicina de New York, es un documento que ilustra las afecciones de la época, describiendo 8 casos de úlceras o tumores removidos con el uso de un "cauterio" y posibles osteosarcomas. En el papiro de Ebers (1500 A.C.), lamentablemente perdido durante la segunda guerra mundial, hay una mayor descripción de lesiones tumorales con referencia a órganos afectados, como la piel, el estómago, el útero, el ano, y posiblemente la tiroides, así como relatos de extirpaciones quirúrgicas.<sup>1,4</sup> También Hipócrates (Grecia siglo V), en su teoría de los



## Graña

cuatro humores: flema, sangre, bilis amarilla y bilis negra, descrita en el *Corpus Hipocraticum*, relaciona los excesos y desequilibrios de los humores a estados como la melancolía y su posible relación con enfermedades, recomendando para el tratamiento de tumores el aceite de rosas y la extirpación quirúrgica. Hipócrates creó el término cáncer para designar los crecimientos malignos, palabra que significa cangrejo y sugiere el avance del proceso en todas direcciones.

Galeno, médico griego del siglo II, recomendó el cauterio y la cirugía para los crecimientos tumorales, a los que denominó “oncos”, que quiere decir “hinchazón”. Celso, en Roma, indicaba emplastos de miel, higos y col para esta condición, mientras el médico árabe Rhazes, siguiendo a Galeno, insistía en el empleo del cauterio y la cirugía. Todos conocieron la capacidad de recidiva que poseían ciertos crecimientos después de la ablación quirúrgica, complicación que era temida y con frecuencia considerada fatal.

### EUROPA Y AMÉRICA

Hasta mediados del siglo XIX el tratamiento de tumores fue elemental en Europa, basado mayormente en la extirpación con técnicas muy rudimentarias. No existía disponibilidad de anestesia, ni asepsia alguna, y los resultados de inicio fueron desastrosos.<sup>1,4</sup> Durante la edad media ciertas intervenciones quirúrgicas fueron posibles con la ayuda de la mandrágora y posiblemente del beleño egipcio, plantas somníferas que contienen escopolamina, atropina y hioscina, y también amenguan el dolor. Fue posible usar el tratamiento quirúrgico en algunas tumoraciones, pero el éxito resultaba casi siempre nulo por la infinidad de complicaciones y la remoción incompleta con la cirugía de entonces. La carencia de conocimientos científicos jugó un importantísimo papel, ya que no existían conceptos claros sobre la enfermedad ni sobre la patología para hacer una buena evaluación. La cirugía de la edad media se modernizó en el siglo XII, cuando Rogerio de Salerno escribió su tratado de *Práctica Chirurgiae*, describiendo el trato que debía darse a cada afección<sup>1</sup>. Entonces las ideas con respecto a la etiología y al curso de los procesos mórbidos estaban ligadas a las creencias sobrenaturales o al merecimiento divino, y se careció de visión científica por un largo tiempo, hasta llegado el avance de mitad del siglo XIX, cuando Schann enunció su teoría celular y Virchow inició la histología patológica. La anatomía fue mayormente teórica por casi trece siglos, basada en los escritos de Galeno en el siglo II, enteramente en referencia a animales como el cerdo y el mono<sup>1</sup>, lo cual dificultaba en extremo cualquier intervención quirúrgica. Recién en 1543, cuando Andrea Vesalius publica su *De Humanis Corporis Fabrica*, mostrando láminas de la anatomía humana procedente de cadáveres de ajusticiados, se tiene una mejor idea de las

estructuras anatómicas, que permitió mayor precisión para el médico o el artesano cirujano. La anatomía de Vesalius llegó recién al Perú con la fundación del Anfiteatro Anatómico de San Andrés por Hipólito Unanue, en 1792.<sup>5</sup>

Los descubrimientos médicos en la mitad del siglo XIX, como la anestesia por vapores de éter, empleados por William Morton, y del cloroformo por Young Simpson,<sup>6</sup> así como la asepsia por lavado de manos debido a Ignaz Semmelweis y a Wendell Holmes, dieron el primer paso hacia el avance de la cirugía. La magna revelación que las infecciones se debían a microbios, demostrada por Louis Pasteur, y la aparición de la antisepsia con el fenol, iniciada por Joseph Lister,<sup>1,4</sup> mejoraron radicalmente el avance quirúrgico en la segunda mitad del siglo.

Las primeras intervenciones mayores dentro del abdomen se refieren también al siglo XIX, cuando aparecieron cirujanos con atrevimiento y coraje extraordinarios. La cavidad abdominal era considerada muy peligrosa y su invasión terminaba casi siempre con la muerte debido a infección o hemorragia.<sup>7</sup> Fue excepcional el caso de Ephrain McDowell que en 1809 intervino a una mujer con una gran tumoración ovárica en condiciones elementales. La operación se llevó a cabo sobre la mesa de la cocina de su casa en Kentucky y tuvo buen resultado, siendo repetida con éxito en más de tres ocasiones por el mismo cirujano.<sup>1,7</sup> Desde entonces muchos médicos y anatomistas contribuyeron al progreso de la cirugía. James Douglas hizo la descripción de las referencias anatómicas del peritoneo e hizo posible su entendimiento y la mejor comprensión del progreso quirúrgico. Hubo investigadores extraordinarios como Theodore Billroth, pionero de la cirugía abdominal, o como Kocher que inició las intervenciones de la tiroides, que dieron un paso fundamental en el siglo. El cirujano Sims utilizó extensamente las suturas de plata para mejor sostén de los tejidos, contribuyendo al desarrollo de la técnica quirúrgica.

En 1894, William S. Halsted fue pionero en el uso de guantes de goma para las intervenciones quirúrgicas, que llegaron a Perú por Constantino T. Carvallo en 1899, junto con el primer aparato de rayos X.<sup>7</sup> También Halsted fue pionero de la mastectomía radical en los EE.UU, aunque su técnica recomendaba la extirpación de ambas mamas, los ganglios y los músculos pectorales del lado afectado, siendo modificada más tarde por otros cirujanos. La mastectomía se había practicado en el pasado lejano en Egipto, con resultados no conocidos, y en Perú, durante la colonia, se solía hacer una operación de mastectomía para tratar el cáncer mamario o *Zaratán*, como se llamaba entonces, empleando la técnica europea de incisión en cruz, modificada por el cirujano francés J.L. Petit quien radicó y enseñó en Lima a fines del siglo XVIII.<sup>7</sup>

## Graña

Otros investigadores en el siglo XIX contribuyeron notablemente al avance de la cirugía y por ende a los primeros avances para la terapia de cáncer. Notables en el aspecto de la ginecología fueron Freund en Alemania, quien practicó y estandarizó la técnica de la histerectomía total; Koeberle en Francia<sup>4</sup>, que ensayó modificaciones en la misma operación, y Schauta y Wertheim, en Viena, iniciando la operación radical para el cáncer del cuello uterino. El peruano Juvenal Denegri fue discípulo de Wertheim y trajo al Perú la operación radical de histerectomía, practicada en el hospital de Santa Ana, y más tarde realizó la primera gastrectomía radical por cáncer de estómago.<sup>8</sup> Merecen ser recordados Constantino T. Carvallo, iniciador de la panhisterectomía, y Lino Alarco que realizó en Lima la primera ovariectomía exitosa en 1878, en el domicilio de la paciente, con uso de anestesia general por cloroformo y técnicas competentes de asepsia.<sup>7</sup> En esa lejana época fueron apareciendo cirujanos que luego tomaron un gran papel en el siglo XX. Eduardo Bello, G. Gastañeta y C. Villarán, fueron los maestros de los primeros años del siglo en Perú, y propulsaron la cirugía general y de cáncer, así como la docencia y el nivel académico.<sup>7,9</sup>

### COMENTARIOS SOBRE EL SIGLO XX Y XXI

En el siglo XX se dio comienzo al tratamiento científico amplio del cáncer, ya no únicamente con la cirugía sino con otras terapias que se descubrieron. En los inicios del nuevo siglo surgió un enorme interés por los efectos biológicos favorables que podían obtenerse con el uso de los rayos X, descubiertos por Roentgen en 1895. Rápidamente siguió la aparición del radio (radium) con los trabajos de Marie Curie en 1898, y fue aislado en 1911. El uso de la radiación como terapia tomó gran impulso para empleo en diferentes enfermedades, en especial aquellas que afectan la piel, como el lupus y los epitelomas. Schiff y Freund reportaron éxito moderado en el tratamiento del lupus facial, demostrando al menos alguna efectividad, aunque pronto se reconocieron efectos colaterales indeseables. Más tarde se orientó el uso de la radiación a enfermedades tumorales malignas. La Radioterapia ha avanzado mucho desde entonces y se han desarrollado técnicas modernas de mayor efectividad y menores reacciones adversas, constituyéndose en una ciencia indispensable para el tratamiento actual del cáncer, que incluye cáncer mamario,<sup>10</sup> la braquiterapia o tratamiento de contacto con la zona tumoral,<sup>11</sup> y el uso de sustancias radioactivas como el yodo 131 para cáncer de tiroides. Paralelamente, el uso de las radiaciones en el diagnóstico de enfermedades neoplásicas ha tomado impulso, aportando técnicas muy modernas de diagnóstico como la mamografía avanzada, la tomografía axial computarizada (TAC) y el PETScan. Al diagnóstico por imágenes se ha sumado la ecografía o sonografía, aparecida en los años 60's, y más tarde la resonancia magnética, técnicas que no

utilizan energía radiante pero que permiten la exploración detallada de tejidos blandos.

Otro gran avance del siglo XX fue la aparición de la quimioterapia, originalmente inspirada en los efectos del gas mostaza durante la primera guerra mundial, que se utilizó al principio en linfomas. Más tarde se descubrieron los antifolatos, como el metotrexato, empleado en leucemias y luego en tumores placentarios como el coriocarcinoma.<sup>11</sup> Aparecieron otros fármacos derivados de *Catharanthus roseus* (antiguamente *Vinca rosea*), como la vincristina, y más adelante los taxanos. De gran valor resultaron los medicamentos en base al platino, cuyo prototipo es el cisplatino, de uso en crecimientos epiteliales malignos. Han tenido reciente aparición las antraciclinas, inhibidoras de la reproducción celular a nivel del ADN, así como los inhibidores de la tirosina-quinasa,<sup>12</sup> como el imatinib, para las leucemias, y el paclitaxel para cáncer de mama, pulmón, ovario y sarcoma de Kaposi.<sup>13</sup> Los inhibidores del factor de crecimiento tumoral, tipo el erlotinib,<sup>14</sup> son medicamentos de promesa para el control de cánceres en etapa avanzada, como el de páncreas y pulmón.

Los estudios sobre la estructura helicoidal del ADN iniciados por Watson y Crick en 1953 y el mapeo genético, revelaron finalmente el genoma humano en el siglo XXI. Esto permitió el inicio científico de la terapia hormonal en tumores sensibles como el de mama, reemplazando la castración quirúrgica de mediados del siglo XX. Los genes BRCA1 y BRCA2 se identificaron más tarde en los cromosomas 17 y 13 respectivamente, con especificidad para mama y otros como próstata, logrando un avance indiscutible. Se han logrado sintetizar por técnica recombinante, según el modelo del genoma, productos anti estrógeno como el tamoxifeno y el raloxifeno, así como inhibidores de la aromatasa, que hacen posible el bloqueo de la conversión andrógeno-estrógeno, evitando el estímulo sobre receptores específicos. La genética también ha permitido llegar al uso de proteínas inmunes, o anticuerpos monoclonales. Estos elementos obtenidos del suero de ratones, han llegado a sofisticarse hasta llegar a obtenerse anticuerpos humanizados de mucho mejor tolerancia y efectividad, como el moderno trastuzumab, usado para combatir el cáncer mamario, todo lo que ha servido enormemente, además, para favorecer la terapia adyuvante avanzada.<sup>15</sup>

En general, los tratamientos biológicos han representado un gran avance con el empleo de sustancias naturales como son los interferones (INFs), que pueden inducir una mejor respuesta del sistema inmune activando las células NK (natural killers) y las dendríticas. Las citoquinas, de otro lado, pueden provocar un refuerzo en los leucocitos, como la IL-2, que aumenta la producción de anticuerpos en los linfocitos Beta, incrementando su

## Graña

eficiencia. Estas terapias se emplean en melanomas, sarcomas e hipernefomas. Se suman las perspectivas de las vacunas terapéuticas, portadoras de antígenos del propio tumor con el fin de estimular las células inmunes; la terapia con virus oncolíticos, aún en fase experimental, y la genética con introducción de ADN en células vivas para alterar el genoma, usando vehículos naturales como los virus.

Por último, el trasplante de médula ósea, arriesgada técnica que utiliza la extracción parcial y la reserva de la médula del propio paciente o de familiares inmunocompetentes, ha tenido resultados variables. Permite el uso masivo y potencialmente letal de quimioterapia, al punto que destruye la médula ósea, para luego trasplantar la que está en reserva y rescatar la competencia inmunológica del paciente. Su empleo se limita a linfomas y leucemias en estadios avanzados.

### PERSPECTIVAS EN EL SIGLO XXI

La prevención y el tratamiento del cáncer no son únicamente un problema médico sino también social. Sin el apoyo de grandes instituciones y de centros sumamente especializados de investigación y terapia no sería posible manejar con precisión científica los innumerables casos de cáncer que se presentan anualmente en el mundo, que solo en EE.UU. supera el medio millón de pacientes. El cáncer mamario se presenta en alrededor de un millón de personas por año en el mundo y representa un 10% de las muertes por neoplasia. En Perú, el cáncer de estómago aparece en unas 5000 personas anualmente, a más de otros de alta incidencia como pulmón y próstata, y alrededor de 15 000 fallecimientos por cáncer de mama y cérvix uterino. Pese a que existen cerca de 200 variedades de cáncer, aquellos de pulmón, mama, cérvix, estómago y colon posiblemente representen más de la mitad de las incidencias anuales, y su control está centrado en la prevención y la detección temprana. En la actualidad están en uso las tecnologías de punta para el diagnóstico y el tratamiento.<sup>12</sup>

La creación de instituciones ejemplares y de alta eficacia, como el NCI (*National Cancer Institute*) en los EE.UU., que precisamente vigila el amplísimo espectro de las enfermedades neoplásicas a varios niveles y está dirigido a médicos y a la población general, utiliza la propaganda racional y favorable, la explicación coherente del problema, las estadísticas, la investigación, el control del tabaco, la alimentación preventiva y los tratamientos actualizados, y es una herramienta utilísima para el control del cáncer en el presente siglo. También los centros médicos de alta especialización que prestan servicios en todo el mundo, como son típicamente en EE.UU. el *MD Anderson* y el *Columbia Sloan Presbyterian*, reflejado en Perú por el INEN, deben encargarse de la cancerología en general y sobre todo aquella de gran competencia y eficiencia. El gran reto social en

el presente siglo radica en la esperanza de la investigación, pero también en que la información dirigida llegue a la gran población y pueda traducirse en una detección precoz, poniendo a disponibilidad servicios de alta especialización con el fin de subvenir la creciente demanda a lo largo de todos los pasos en la solución del problema del cáncer.

Ya desde 1914, en Perú, el Dr. Eduardo Bello manifestó inquietud por el problema creciente del cáncer cervical y propuso alguna forma de detección y el sometimiento de los pacientes a tratamiento quirúrgico.<sup>7</sup> Luego de la fundación de la Sociedad Peruana de Cirugía en 1919, su presidente Constantino T. Carvallo propuso la lucha contra el cáncer, quedando el Dr. J.J. Mostajo encargado de iniciar tal campaña, cuyas bases aparecieron en 1921.<sup>7</sup> Hacia 1940 se fundó la Academia Nacional de Cirugía, inicialmente liderada por el Dr. Fortunato Quesada,<sup>9</sup> que empezó a regir mejor el curso de la cirugía y eventualmente el de la cancerología.

En 1939, en virtud a la ley 8892, se creó el Instituto Nacional del Cáncer, con fines preventivos y terapéuticos, iniciándose una residencia médica especializada hacia 1950. En 1952 la institución pasó a llamarse Instituto de Radioterapia, para casi inmediatamente ser cambiado por el de Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), quedando su eficiente control a cargo del Dr. Eduardo Cáceres Graziani, que también fue presidente de la Academia Nacional de Cirugía entre 1966 y 68. El INEN fue calificado en 1960 por la OEA como institución elegible para la enseñanza del cáncer.<sup>16</sup>

En 1983 se inauguró un moderno local para el INEN cuando ejercía la presidencia de la República el arquitecto Belaunde Terry, que tomó poco después la condición de instituto especializado y desconcentrado del Ministerio de Salud, terminándose finalmente la infraestructura en 1988, bajo el mandato del presidente Alan García Pérez y quedando la dirección de la institución bajo la égida del Dr. Luis Pinillos Ashton. Entre los logros científicos del INEN cabe mencionar la educación médica continuada y la elaboración del primer Registro Nacional de Cáncer. Recientemente aparecieron otras instituciones privadas dirigidas al diagnóstico y tratamiento del cáncer, siendo la primera Oncosalud, fundada por médicos especializados del INEN, y orientada en especial al servicio de las clases medias que podían lograr asegurarse y recibir una atención esmerada y de excelencia.<sup>16</sup>

El cáncer es un estado patológico que requiere al menos de dos elementos indispensables para generar su aparición, uno intrínseco y otro extrínseco. Es decir, deben existir factores etiológicos dentro del propio organismo, tales como

genes transmitidos mutaciones genéticas, “translocaciones” cromosómicas, alteraciones hormonales, cambios funcionales, o incompetencias inmunológicas del sistema defensivo. Pero también se requiere que el intercambio con el medio ambiente proporcione elementos biológicos específicos, como es el caso del VPH (virus del papiloma humano) o del *Helicobacter pylori*;<sup>17</sup> sustancias químicas de extenso uso, como el tabaco; radiaciones; alteraciones del equilibrio nutricional como la alta ingesta de grasas saturadas, excesos proteicos, uso indiscriminado de productos lácteos o comidas industrializadas.

Cabe preguntarse cuáles son y cuáles podrían ser los factores futuros que influyen en la aparición del cáncer en la vida moderna e identificarlos con propiedad, teniendo en cuenta su significado biológico y filosófico. Definitivamente se ha determinado que el tabaco es directamente responsable de más de 400 000 muertes anuales en los EE.UU. y no únicamente por cáncer pulmonar. Deben mejorarse aún más las políticas de propaganda preventiva y de detección, ajustándose a las necesidades de la época. En cuanto a los factores nutritivos, la reducción de la ingesta de grasas saturadas, de sal y de exceso de proteínas de origen animal y productos industriales, así como el aumento del consumo de frutas, es probablemente de importante significación en la prevención primaria, en especial en lo referente a neoplasias como las de estómago, colon y mama. No obstante, nadie conoce de cierto cual debiera ser la verdadera alimentación del *Homo sapiens*, desvirtuada con seguridad en los últimos 5000 años con la aparición de agricultura, de las civilizaciones, y más recientemente con el uso de químicos y procesos físicos en las industrias alimentarias. En el caso de las etiologías virales, como el VPH, podrá seguirse con seguridad la búsqueda de mejores vacunas y de mejor manejo para los casos en estadios avanzados, como en el cáncer del cérvix uterino,<sup>18</sup> así como otros elementos biológicos como los hormonales en órganos como la mama, y la valoración genética BRCA1 Y BRCA2<sup>19</sup> y de las metástasis.<sup>20</sup>

El constructivismo filosófico, basado en la visión de la experiencia, ve la enfermedad como parte del proceso evolutivo del hombre, como un elemento desequilibrante que puede llegar a ser fatal, aunque al mismo tiempo le concede un papel selectivo en la supervivencia, señalando su rol en la inmunidad y en el reto cultural por descubrir los orígenes y el tratamiento específico. Por tanto, en la propia enfermedad estaría la clave para contrastarla, como la elaboración de vacunas o terapias que refuerzan el sistema inmune.

Con respecto a los aproximadamente 50 millones de personas que mueren anualmente en el mundo por causa de enfermedades, cabría preguntarse cuál será el extenso papel que cumplirá la cancerología

en el siglo XXI. Deberá incluirla insistencia en la investigación dirigida, la mejora en los tratamientos biológicos y en las vacunas, así como el acceso amplio a la información a los menos pudientes, a los servicios de detección temprana y a las diversas formas de terapia actualizada, por costosas que sean. De esta manera será posible subvenir mejor la ocurrencia natural de la enfermedad, tal vez hasta lograr su control definitivo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Robinson V. The Story of Medicine. New Home Library, 1944. p.16-20.
2. Diamond J. Evolution, consequences and future of plant and animal domestication. 2002. Nature 418:700–707
3. Binder M, Roberts C, Spencer N, Antoine D, Cartwright C. On the Antiquity of Cancer: Evidence for Metastatic Carcinoma in a Young Man from Ancient Nubia (c. 1200BC). 2014. PLoS ONE 9: e90924
4. Fielding G. An introduction to the History of Medicine: with medical chronology, suggestions for study and biographic data. Philadelphia W.B. Saunders; 1921.p1913-899.
5. Paz Soldan CE. Himnos a Hipólito Unanue. IMS, UN-MSM, Lima; 1955. p.62-183.
6. Robb S. Victory Over Pain, A History of Anesthesia. Bull Med Libr Assoc. 1947; 35: 385.
7. Alayza F. Historia de la Cirugía en el Perú. Lima: Edit. Monterrico; 1992. p.144-145, 325-329.
8. Velásquez UM. Lima a fines del siglo XIX. Perú: Edit. Universitaria; 2008. p.162-173.
9. Vidal J. Visión Histórica de la Academia Peruana de Cirugía (1850-2009). Lima: REP SAC, 2008.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of Radiotherapy after breast conserving therapy on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death, meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomized trials. Lancet. 2011; 378:1707-16.
11. Corscaden JA, Gusberg SB. Corscaden's Gynecologic Cancer. 4° Ed. EEUU: Williams & Wilkims; 1970.
12. Weisberg E, Manley P, Mestan J, Cowan-Jacob S, Ray A, Griffin JD. AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. Br J Cancer 2006; 94:1765-9.
13. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez E, Saphner T. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N England J Medicine. 2008; 356:1663.
14. Steins M, Thomas M, Geissler M. Erlotinib. Recent Results Cancer Res. 2014; 201:109-23.
15. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, et al: Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy in women with early breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 980-91.
16. INEN. Perú. Ministerio de Salud. Reseña Histórica . Disponible en: <http://www.inen.sld.pe/portal/institucional/resena-historica.html>
17. González-Carbajal M. El problema de la erradicación del *Helicobacter Pylori*, la infección más difundida en el mundo. Rev Cubana de Med Gen integr. 2002; 18: 180 -182.
18. Heráclio SA, Schettini J, Oliveira ML, Souza AS, Souza PR, Amorim MM. High resolution anoscopy in women with cervical neoplasia. Int J Gynaecol Obstet. 2015; 128: 216-219.
19. Petrucelli N, Daly MB, Feldman GL. Hereditary breast

## Graña

- and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2. *Genet Med.* 2010; 12: 245-59.
20. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormonal agents on survival in a population based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007; 110:973-9.

**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/>

**Carcinos** se encuentra indizada en:

**LIPECS**

**Base de datos de la Literatura Peruana en Ciencias de la Salud**

<http://repebis.upch.edu.pe/php/index.php>



**Sistema de Bibliotecas Virtuales—UNMSM**

<http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/carcinos/portada.htm>



**EBSCO**

<http://search.ebscohost.com>



**Free Medical Journals**

<http://www.freemedicaljournals.com/link21.php?Id=3660>

**Journals for Free**

**Journals for Free**

<http://www.journals4free.com/link.jsp?l=26115401>

*Encuétranos también en:*



**Oncosalud**

<http://www.oncosalud.com.pe/mundo-medico>

PUBLICA EN ESPAÑOL, PUBLICA EN *CÁRCINOS*



*Pinto J.*

Envía tu manuscrito a: [carcinos@oncosalud.com.pe](mailto:carcinos@oncosalud.com.pe)

# INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

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

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

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

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

## 1. RESPONSABILIDAD DE LOS AUTORES

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2. AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN

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

## 3. ACEPTACIÓN DE LOS MANUSCRITOS:

Para que un artículo sea publicado en *Carcinos*



debe ser aprobado por dos revisores.

#### 4. PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

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

El manuscrito debe tener la siguiente estructura:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

##### 4.2. Resumen:

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

##### 4.3. Introducción:

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

##### 4.4. Métodos:

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

##### 4.5. Resultados:

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

##### 4.6. Discusión:

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

##### 4.7. Referencias:

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

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

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

### **Editorial:**

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

### **Artículos originales:**

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

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

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

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

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

### **Reporte de casos:**

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

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

### **Artículos de Revisión:**

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

### **Correspondencia:**

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

### **Erratum:**

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

## **6.- ENVÍO DE LOS MANUSCRITOS:**

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

# CLÍNICA DE ALTA ESPECIALIDAD



REUNIMOS TODO LO QUE NECESITAS PARA VENCER EL CÁNCER

La primera Clínica de Alta Especialidad del Perú ha sido creada para brindar un servicio integrado en prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer, con lo más avanzado en tecnología y bajo la dirección del mejor staff de médicos oncólogos del país.



Centro quirúrgico

El mejor tratamiento oncológico

**Sncosalud**  
alta

# TU SALUD EXIGE MÁS



## CENTROS DE EXCELENCIA:



### Centro de Maternidad

Diseñado para brindar una experiencia diferente y única a la familia, con seguridad para la madre y el recién nacido. Cuenta con 6 suites de parto integral conectadas con las salas de cesárea y la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).



### Unidad de Emergencias

Cuenta con un destacado equipo de médicos emergencistas, procesos que optimizan los tiempos de atención médica y una infraestructura 100% conectada con áreas claves de la clínica, como salas de trauma shock, centro de imágenes, helipuerto, entre otros.



### Unidad Cardiovascular

De alta capacidad resolutive, ofrece todos los servicios requeridos para la prevención, detección temprana y tratamiento de diversas enfermedades del corazón.



Clínica Delgado  
auna

AV. ANGAMOS OESTE CUADRA 4, ESQUINA CON GENERAL BORGONO, MIRAFLORES

377-7000

WWW.CLINICADELGADO.PE

UN NUEVO ESTÁNDAR EN SALUD