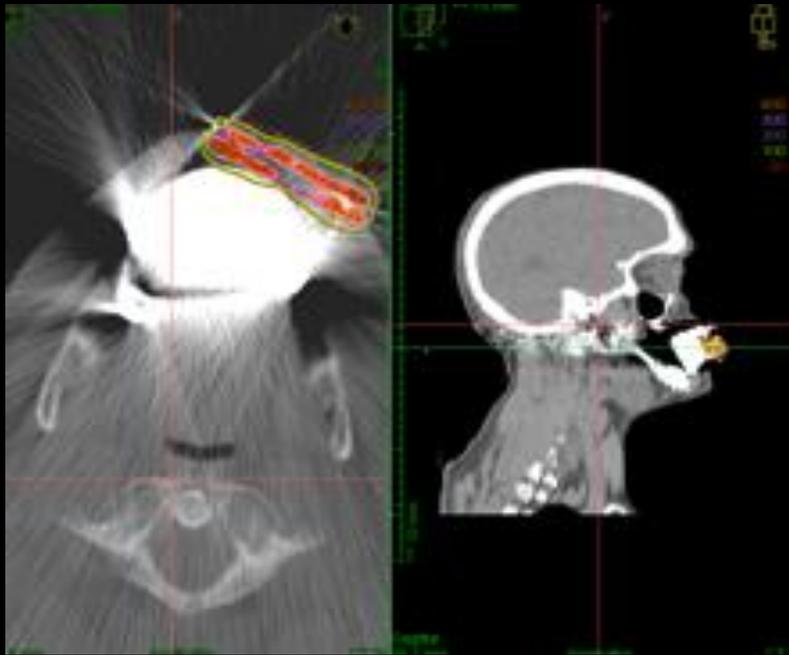


ISSN (impreso) 2222-5730  
ISSN (electrónico) 2518-8127

# *Carcinos*

*Revista de Investigación Oncológica*  
*Volumen 10 ,Número 2, Diciembre 2020*



# 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. Andrea Gómez Murillo

Blga. Jhajaira Araujo Soria

## Comité Editor

### Dr. António Araújo

Universidade de Porto (Portugal)

### Lic. Maricarmen Alfaro

Oncosalud - AUNA (Perú)

### Dr. María Berenguel

Oncosalud - AUNA (Perú)

### Dr. Carlos Castañeda

Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Perú)

### Dr. Franco Doimi

Oncosalud - AUNA (Perú)

### Dr. Richard Dyer

Oncosalud - AUNA (Perú)

### Mg. Claudio Flores

Oncosalud - AUNA (Perú)

### Dr. Ricardo Fujita

Universidad San Martín de Porres (Perú)

### Dr. Jorge Guerrero

Universidad Peruana Cayetano Heredia (Perú)

### Dr. Luis Mas

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Perú)

### Dr. Carlos Morante Deza

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Perú)

### Dr. Alfredo Moscol

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Perú)

### Dr. Luis Ruez

Memorial Health Care System (Estados Unidos)

### Dr. Silvia Neciosup

Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (Perú)

### Dr. Christian Rolfo

Universidad de Maryland (Estados Unidos)

### Dr. Luis Pinillos

Radioncología (Perú)

### Dr. Jaime Ponce

Oncosalud - AUNA (Perú)

### Mg. Mercedes Quesquén

Oncosalud - AUNA (Perú)

### Dr. Fernando Salas

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (Perú)

### Dr. Gustavo Sarria

Universidad Peruana Cayetano Heredia (Perú)

### Dr. Fernando Suazo Casanova

Oncosalud - AUNA (Perú)

### Dr. Luis Schwarz

Oncosalud - AUNA (Perú)

### Dr. José Sullón

Oncosalud - AUNA (Perú)

### Dr. Carlos Vigil

Oncosalud - AUNA (Perú)

### Dr. Frank Young

Oncosalud - AUNA (Perú)

## Declaración:

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

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

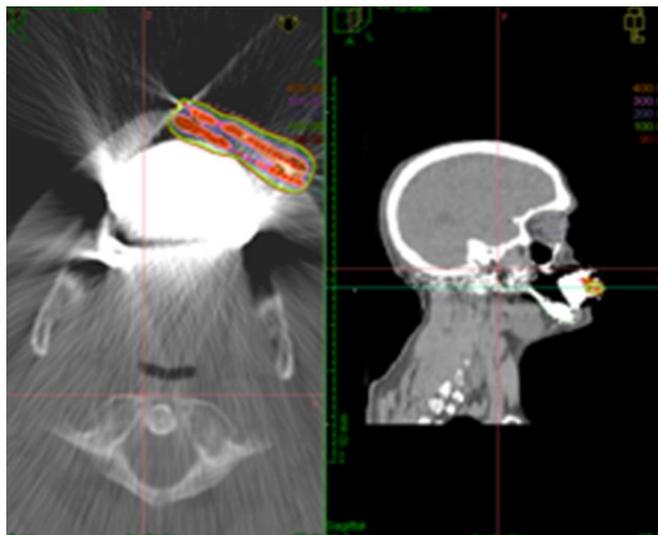
Los artículos se publican bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional.

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

# *Carcinos*

Revista de Investigación Oncológica

Número 2, Volumen 10, Diciembre 2020



**Imagen de la portada:** *Torres-Quispe P et al.* presentan un reporte de caso de cáncer de labio no operado tratado con braquiterapia intersticial de alta tasa de dosis (página 53).

## **Carcinos**

ISSN 2222-5730

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

*Carcinos* es una publicación semestral editada por la Unidad de Investigación Básica y Traslacional de la Dirección Científica y Académica de Oncosalud - AUNA.

Dirección:

Av. Guardia Civil 571, San Borja

Lima 41 - Perú

Teléfono: ++511 5137900 Anexo 2231

Fax: ++511 224 2483

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

Diciembre 2020

**ncosalud**  
auna

# Contenido

<b>Editorial</b>	<b>Páginas</b>
<i>Aguilar A.</i> .....	40

## **Artículo Original**

<i>Chirinos L. et al. Características clínico-patológicas de pacientes con cáncer de mama de alto riesgo evaluadas con un análisis mutacional integral de los genes BRCA1/2</i> .....	41
---	----

<i>Hagei RJ. et al. Uso de chaleco rojo durante preparación de medicamentos</i> .....	48
---	----

## **Reportes de casos**

<i>Torres-Quispe P. et al. Braquiterapia intersticial de alta tasa de dosis</i> .....	53
---	----

## **Artículo de Revisión**

<i>Roque K. et al. Fertilidad y Cáncer de mama</i> .....	57
--	----

## **Artículo Especial**

<i>Rioja P. et al. Neoadyuvancia en Cáncer de vejiga y Cáncer urotelial de tracto superior (UTUC)</i> .....	65
---	----

## **Vacunar al personal de salud es “servir a las personas que sirven a personas”**

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

Hoy en día el mayor anhelo de la humanidad es terminar con la pandemia de la COVID 19 antes que ella lo haga con nosotros. Es obvio que a medida que pasa el tiempo y vamos viendo la emergencia de nuevas y más agresivas variantes del virus, entendemos que más larga será nuestra batalla contra esta terrible adversidad.

A estas alturas más de 200 millones de personas han sido atacadas, casi 4.5 millones de personas han fallecido y la variante delta se ha mostrado como la más feroz amenaza principalmente en aquéllos países de bajo índice de vacunación. Esas son las cifras que hasta ahora nos va dejando muchos pueblos sumidos en el dolor, la orfandad y la muerte.

La vacunación es desde el inicio de la pandemia la medida de salud pública más importante y más esperada en todo el planeta y por ende en nuestro país también. Pero tenemos claro que la vacuna y el acceso a ella es sólo una de las armas y estamos asistiendo a ver cómo va cambiando la prioridad al respecto, pasando por diferentes interrogantes como por ejemplo a partir de ¿cuándo se iniciaría la vacunación? ¿cuál es el tipo de vacuna más efectiva? ¿cuál de ellas implica menos efectos secundarios? ¿son todas efectivas para las diferentes variantes del virus? y actualmente se discute si ¿será momento o no de una tercera dosis que pueda protegernos de las variantes emergentes más temidas?

En Perú ya casi tenemos el 19.8% de la población vacunada y entre los grupos vacunados de primera intención están los servidores de salud siendo que la primera razón y quizás la más importante para ello es que al estar ellos en primera línea de lucha resulta estratégico proteger a quienes tratan de evitar más muertes por causa del virus.

Una segunda razón para priorizar la vacunación en el personal sanitario es que, mantener inmunizado al personal de salud garantizaba la más pronta reactivación de todo el sistema sanitario que estuvo casi totalmente paralizado con el fin de coadyuvar a la pronta inmovilización del virus. Ello demandó la suspensión temporal, de manera parcial y a veces total, del cuidado, de los protocolos de manejo y de seguimiento de todas las enfermedades, incluyendo las no transmisibles, entre ellas el cáncer, para no exponer a los pacientes a un contagio seguro,

teniendo en cuenta que de por sí ellos cursan con un doble nivel de inmunosupresión, el que les produce la neoplasia maligna así como el tratamiento recibido o por recibir. Se postergaron citas de prevención, procedimientos para diagnóstico precoz y de control, cirugías electivas, quimioterapias ambulatorias, pulsos de radioterapia, trasplantes de médula ósea y hasta el enrolamiento y la participación de pacientes en ensayos clínicos.

Como tercera razón hay que mencionar que se tenía que tener debidamente inmunizados a los equipos que iban a enfrentar no solo las subsiguientes olas del ataque de coronavirus sino también a la “segunda pandemia” que no es sino el creciente número de casos complicados y/o diagnosticados en estadios más avanzados de cáncer como de todas las otras patologías, como consecuencia del diferimiento estratégico temporal de las atenciones regulares del sistema sanitario.

La cuarta razón para vacunar prioritariamente a los servidores del sector salud es meramente epidemiológica pues al estar ellos expuestos al contagio directa e indirectamente en los centros asistenciales podrían ser portadores del virus hacia sus hogares y grupos sociales con lo que estarían contribuyendo a propagar la infección.

Adicionalmente, ante un creciente y preocupante activismo de los movimientos anti vacuna, los profesionales de la salud son nuestros referentes para educar y persuadir a la población indecisa.

Finalmente, no podría cerrar este pequeño espacio sin rendir un tributo especial a todos aquéllos médicos, enfermeras, técnicos de enfermería, tecnólogos médicos, paramédicos y afines que entregaron sus vidas al enfrentar al colosal enemigo.

Por todo lo aquí mencionado pienso que vacunar al personal de salud “es servir a personas que sirven a personas”.



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

## Características clínico-patológicas de pacientes con cáncer de mama de alto riesgo evaluadas con un análisis mutacional integral de los genes *BRCA1/2*

Clinicopathological characteristics of high-risk Breast Cancer patients assessed with comprehensive mutational analysis of BRCA1 / 2 genes

Luis A. Chirinos<sup>1,4</sup>, Joseph A. Pinto<sup>1</sup>, Priscila Valdiviezo<sup>1</sup>, Jose Buleje<sup>2</sup>, María Guevara – Fujita<sup>2</sup>, Ricardo Fujita<sup>2</sup>, Oscar Acosta<sup>2</sup>, Jhajaira M Araujo<sup>1</sup>, Henry L. Gomez<sup>3</sup>, Alfredo Aguilar<sup>3</sup>, Jaime Ponce<sup>3</sup>

1, Unidad de Investigación Básica y Traslacional, Oncosalud-AUNA, Lima, Peru.

2, Centro de Genética y Biología Molecular, Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú.

3, Unidad de la Mama, Oncosalud – AUNA, Lima, Perú.

4, Universidad Científica del Sur, Facultad de Medicina Humana, Lima- Peru.

### RESUMEN

El objetivo del presente estudio es describir las características clínico-patológicas de 18 pacientes con cáncer de mama de alto riesgo en las que se realizó un análisis completo de los genes BRCA1/2. En este estudio retrospectivo y transversal describimos las características clínico-patológicas de 18 pacientes con cáncer de mama que cumplían los criterios de cáncer de mama hereditario propuestos por las guías de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN). Los pacientes tuvieron un análisis completo de los genes BRCA1/2 mediante secuenciación de Sanger y amplificación de sonda dependiente de ligandos múltiples (MLPA). La mediana de edad fue de 55 años (rango: 32-72); 88,9% tenía tumores <50 mm (T1-T2); El 55,6% no presentaba afectación nodular patológica (pN0); ninguno de los pacientes tenía afectación metastásica; El 72,2% presentó estadios clínicos I-II. En cuanto a los biomarcadores, el 72,2% presentó positividad para los receptores de estrógenos; 61,1% para receptores de progesterona y 33,3% para HER2. En total el 33% de los pacientes evaluados presentaron mutaciones BRCA1 / 2. A diferencia de los pacientes sin mutaciones BRCA1 / 2, los portadores fueron diagnosticados a edades más jóvenes (43 vs 57 años,  $p = 0,695$ ) y presentaron mayor afectación nodular patológica (66,7% vs 33,3% de los casos pN1-pN3,  $p = 0,321$ ). A pesar del pequeño tamaño de la muestra, observamos algunos patrones clínico-patológicos asociados a las mutaciones BRCA1/2, incluyendo un inicio más temprano de la malignidad y una mayor afectación de los ganglios linfáticos, en comparación con su contraparte no mutada.

**Palabras claves:** Cáncer de mama hereditario, BRCA1, BRCA2, Características clínico-patológicas, Perú.

### ABSTRACT

The objective of this study is to describe the clinic pathological characteristics of 18 high-risk breast cancer patients in whom a complete analysis of the BRCA1 / 2 genes was performed. In this retrospective and cross-sectional study, we describe the clinic pathological characteristics of 18 breast cancer patients who met the criteria for hereditary breast cancer proposed by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Patients had a complete BRCA1 / 2 gene analysis by Sanger sequencing and multiple ligand-dependent probe amplification (MLPA). The median age was 55 years (range: 32-72); 88.9% had tumors <50 mm (T1-T2); 55.6% did not present pathological nodular involvement (pN0); none of the patients had metastatic involvement; 72.2% presented clinical stages I-II. Regarding biomarkers, 72.2% presented positivity for estrogen receptors, 61.1% for progesterone receptors, and 33.3% for HER2. In total, 33% of the patients evaluated presented BRCA1 / 2 mutations. Unlike patients without BRCA1 / 2 mutations, carriers were diagnosed at younger ages (43 vs 57 years,  $p = 0.695$ ) and presented greater pathological nodular involvement. (66.7% vs 33.3% of pN1-pN3 cases,  $p = 0.321$ ). Despite the small sample size, we observed some clinic pathological patterns associated with BRCA1 / 2 mutations, including earlier onset of malignancy and greater lymph node involvement, compared to its non-mutated counterpart.

**Keywords:** Hereditary breast cancer, BRCA1, BRCA2, Clinic pathological characteristics, Peru.

### Autor para correspondencia:

Luis Alonso Chirinos Rojas

Unidad de Investigación Básica y Traslacional, Oncosalud-AUNA, Lima, Peru.

Av. Guardia Civil 571, San Borja 15036

Recibido el 6 de junio de 2020

Aceptado para publicación el 28 diciembre de 2020

### INTRODUCCION

El cáncer de mama es el cáncer más común en el mundo y se considera el cáncer más común entre las mujeres tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Además, esta patología es la segunda neoplasia más común después del

cáncer de cuello uterino y la tercera causa de muerte más frecuente entre la población femenina peruana.<sup>1</sup>

Se estima que entre el 2 y el 6% de todos los cánceres de mama son producto de mutaciones de la línea germinal en los genes BRCA1 o

BRCA2 (BRCA1/2). Sus mutaciones de alta penetración se relacionan principalmente con el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (HBOC), con un patrón de herencia autosómico dominante que predispone a sus portadoras a desarrollar esta y otras neoplasias entre las que destacan páncreas, próstata y endometrio.<sup>2,3</sup>

Estas mutaciones representan el 25-28% de los cánceres de mama hereditarios.<sup>4</sup> En las mujeres, los rangos de prevalencia de una mutación en BRCA1 es de 1 en 800 a 1 en 1400, mientras que en BRCA2 es de 1 en 450 a 1 en 800.<sup>2</sup>

En la población general, la probabilidad de que una mujer desarrolle cáncer de mama es de 1 en 8.<sup>3</sup> Además, el riesgo de por vida de desarrollar cáncer de mama en las portadoras de la mutación BRCA1/2 es del 45-80%.<sup>5</sup> Según King MC et al.<sup>6</sup> un portador de una mutación en los genes BRCA1/2 tiene un 20% de posibilidades de

desarrollar cáncer de mama a los 40 años, 37% a los 50 años, 55% a los 60 años y más de 70 % a la edad de 70 años, aunque esto podría variar en función del tipo de mutación que presente el paciente así como de sus antecedentes familiares.

En Perú, Abugattas et al.<sup>7</sup> mediante la prueba de HISPANEL, estudió la prevalencia de mutaciones en los genes BRCA1/2 en 266 pacientes peruanos no seleccionados, describiendo que el 5% de los pacientes evaluados presentaba una mutación en los genes BRCA1/2, donde 4.2% tenía una mutación en BRCA1 y el 0,8% tenía una mutación en BRCA2. Asimismo, en los trece pacientes con mutaciones, la edad promedio de diagnóstico fue de 44 años, en comparación con los no portadores cuya edad promedio de diagnóstico fue de 49 años.

El objetivo de este estudio es describir las

**Tabla 1: características clínicas y patológicas de los pacientes que cumplieron los criterios para cáncer de mama hereditario (HBOC)**

	N	%
<b>Edad al diagnóstico</b>	55(32-72)	
<b>Antecedentes familiares de cáncer</b>		
Si	16	88.9
No	2	11.1
<b>Ascendencia Ashkenazi</b>		
Si	1	5.6
No	17	94.4
<b>Tamaño tumoral (T)</b>		
T1-T2	16	88.9
T3-T4	2	11.1
<b>Compromiso nodular patológico (pN)</b>		
pN0	10	55.6
pN1-pN3	8	44.4
<b>Metástasis al diagnóstico</b>		
M0	18	100
<b>Estadio según AJCC</b>		
I-II	13	72.2
III	5	27.8
<b>Tipo histológico</b>		
Ductal	16	88.8
Otros	2	11.2
<b>Invasión</b>		
<i>In situ</i>	1	5.6
Infiltrant	17	94.4
<b>Grado Histológico (Elston/Ellis)</b>		
I-II	12	66.7
III	6	33.3

características clínico-patológicas de 18 pacientes con cáncer de mama de alto riesgo que cumplían con los criterios de cáncer hereditario propuestos por la NCCN y que fueron previamente perfilados para un análisis mutacional integral de los genes BRCA1/2 mediante secuenciación de Sanger y amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple (MLPA).

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

Estudio retrospectivo para evaluar la frecuencia de mutaciones en los genes BRCA1 / 2 en pacientes con criterios de cáncer de mama de alto riesgo, así como también describir las características clínico-patológicas asociadas de los pacientes afectados.

### Pacientes

Los candidatos fueron evaluados y seleccionados en Oncosalud-AUNA (una clínica privada) y remitidos para el perfil BRCA1/2 en el Centro de Genética y Biología Molecular de la Universidad de San Martín de Porres.

El protocolo del estudio y el consentimiento informado fue aprobado por el comité de revisión internacional de la Universidad de San Martín de

Porres (IRB00003251 - FWA0015320).

### Criterios de elegibilidad

La selección de pacientes de alto riesgo se realizó siguiendo los criterios de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para cáncer de mama y ovario hereditario (HBOC).

### Procedimientos

Todos los procedimientos técnicos relacionados con la recolección de muestras de sangre, análisis de ADN fueron descritos previamente.<sup>8</sup>

## RESULTADOS

En total, 6 de los 18 pacientes evaluados tenían alteraciones BRCA1/2 (4, BRCA1 y 2, BRCA2) (Figura N°1).

Las principales características generales de los 18 pacientes evaluados se describen en la Tabla N° 1. La edad de los pacientes evaluados oscila entre 32 y 72 años, alcanzando una mediana de 55 años. El 88,9% de las pacientes presentaba antecedentes familiares de cáncer (ovario de mama, próstata y otros), mientras que el 11,1% no tenía antecedentes familiares, pero cumplían otros criterios de inclusión (antecedentes

**Tabla N°2. Características inmunohistoquímicas de las pacientes que cumplieron los criterios para cáncer de mama hereditario (HBOC)**

	N	%
<b>Receptor de Estrógeno</b>		
Positivo	13	72.2
Negativo	5	27.8
<b>Receptor Progesterona</b>		
Positivo	11	61.1
Negativo	7	38.9
<b>HER2</b>		
Positivo	6	33.3
Negativo	12	66.7
<b>Ki67</b>		
Positivo	4	66.7
Negativo	2	33.3
No evaluado	12	-
<b>Inmunofenotipo</b>		
<b>Receptor Hormonal</b>		
HR(+)	14	77.8
HR(-)	4	22.2

personales de cáncer de mama y diagnosticados antes de los 50 años) de alto riesgo de cáncer de mama hereditario. Además, uno de los pacientes evaluados tenía ascendencia judía ashkenazi. Según la clasificación TNM, el 88,9% de los pacientes tenían tumores menores de 50 mm. En cuanto a la afectación ganglionar, el 55,6% de los pacientes presentaba estadio de afectación nodular patológica pN0 y el 44,4% estadio pN1-pN3, mientras que ninguno de nuestros pacientes presentaba afectación metastásica. El estadio clínico (SC) de los pacientes evaluados mostró que el 72,2% presentaba SC I-II y el 27,8% SC III.

Histológicamente el 88,9% de las pacientes

presentaba tipo histológico ductal y el 94,4% tenía cáncer de mama invasivo. En relación con el grado histológico, el 66,7% tenía grado histológico I-II y el 33,3% grado III.

Los resultados del marcador IHC de los 18 pacientes se describen en la Tabla N°2. El 72,2% de los pacientes presentó positividad para los receptores de estrógenos, el 61,1% para los receptores de progesterona y el 33,3% fueron positivos para el receptor de crecimiento epidérmico (HER2). El marcador Ki67 se evaluó en solo 6 pacientes, siendo  $\geq 14\%$  de tinción en dos casos. El 77,8% de nuestros pacientes fueron positivos y el 22,2% negativos para receptores hormonales (FC), respectivamente.

**Tabla N° 3. Características clínicas entre pacientes con cáncer de mama BRCA1/2 mutado y no mutado**

	BRCA1/2 wt		BRCA1/2 mut		Valor P
	N	%	N	%	
Edad al Diagnóstico	57(32-65)		43(35-72)		
<b>Antecedentes Familiares de Cáncer</b>					<b>0.529</b>
Yes	10	83.3	6	100	
No	2	16.7	0	-	
<b>Ascendencia Ashkenazi</b>					<b>0.333</b>
Si	0	-	1	20	
No data	12	100	5	80	
<b>Tamaño Tumoral</b>					<b>0.529</b>
T1-T2	10	83.4	6	100	
T3-T4	2	16.6	0	-	
<b>Compromiso Nodular</b>					<b>0.321</b>
pN0	8	66.7	2	33.3	
pN1-pN3	4	33.3	4	66.7	
<b>Metástasis al Diagnóstico</b>					<b>NE</b>
M0	12	100	6	100	
<b>Estadio AJCC</b>					<b>1</b>
I-II	9	75	4	66.7	
III	3	25	2	33.3	
<b>Tipo Histológico</b>					<b>0.529</b>
Ductal	10	83.3	6	100	
Otros	2	16.6	0	-	
<b>Invasión</b>					<b>0.333</b>
In situ	0	-	1	16.7	
Infiltrante	12	100	5	83.3	
<b>Grado Histológico (Elston/Ellis)</b>					<b>0.6</b>
I-II	7	58.3	5	83.3	
III	5	41.7	1	16.7	

Las características clínico-patológicas según el estado mutacional de BRCA1/2 se describen en la Tabla N°3. La mediana de edad entre los pacientes que tenían una mutación en los genes BRCA1/2 fue de 43 años (rango de 35 a 72), mientras que la mediana de edad entre los casos de BRCA1 / 2wt fue de 57 años (rango de 32 a 65) ( $p = 0,695$ ). El 83,3% de los pacientes BRCA1 / 2wt y el 100% de los casos con mutación BRCA1/2 presentaron antecedentes familiares de cáncer de mama ( $p = 0,529$ ). Un paciente del grupo BRCA1/2 mutado presentaba ascendencia ashkenazi.

En total, el 83,4% de los pacientes con BRCA1/2wt y el 100% de los pacientes con estado BRCA1/2 presentaron tumores menores de 50 mm (T1-T2), ( $p = 0,529$ ). Asimismo, el 66,7% de los casos BRCA1/2wt presentaron pN0 en contraste con el 33,4% de los casos mutados BRCA1 / 2 ( $p = 0,321$ ).

Entre los pacientes BRCA1/2wt, el 75% tenía CS I-II y el 25% CS III. Por otro lado, entre los pacientes con BRCA1/2 mutado, el 66,7% presentó CS I-II, mientras que el 33,3% presentó CS III.

La comparación de las características

inmunohistoquímicas entre los cánceres de mama BRCA1/2wt y BRCA1/2mut se describen en la Tabla N°4. De los pacientes, el 75% y el 66,7% de los casos fueron positivos para los receptores de estrógenos ( $p = 1,00$ ), mientras que el 75% frente al 33,3% ( $p = 0,141$ ) fueron positivos para los receptores de progesterona, respectivamente.

## DISCUSION

La principal fortaleza de este estudio se basa en tipo de secuenciamiento genético utilizado para evaluar los genes BRCA1/2. Con esta técnica se pudo evaluar toda la estructura genética y no solo puntos específicos denominados "puntos calientes", los cuales están validados en otras poblaciones y tienen muy poca relación con las características genéticas de la población en estudio. Asimismo, a nuestro conocimiento este es el primer estudio en Perú y uno de los primeros en América Latina en el que se describen las características clínicas y patológicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama hereditario.

La principal limitación de nuestro estudio es el pequeño tamaño muestra lo que limita poder estimar significancias estadísticas entre las

**Tabla N°4. Características inmunohistoquímicas entre los pacientes con cáncer de mama BRCA1/2 mutado y no mutado**

	BRCA1/2 wt		BRCA1/2 mut		Valor P
	N	%	N	%	
<b>Receptor de Estrógeno</b>					<b>1</b>
Positivo	9	75	4	66.7	
Negativo	3	25	2	33.3	
<b>Receptor de Progesterona</b>					<b>0.141</b>
Positivo	9	75	2	33.3	
Negativo	3	25	4	66.7	
<b>HER2</b>					<b>0.344</b>
Positivo	3	25	3	50	
Negativo	9	75	3	50	
<b>Ki67</b>					
Positivo	2	66.7	2	66.7	NE
Negativo	1	33.3	1	33.3	
No evaluado	9	-	3	-	
<b>Inmunofenotipo</b>					<b>0.569</b>
<b>Receptores Hormonales</b>					
HR(+)	10	83.4	4	66.6	
HR(-)	2	16.6	2	33.4	

mutaciones y las características clínico-patológicas. Por otro lado, debido a los altos costos asociados a la técnica de secuenciamiento utilizada en el presente estudio la ampliación de este análisis en otras pacientes fue limitado.

Existe un estudio previo en Perú, en el que Abugattas et al.<sup>7</sup> que incluyó a 266 pacientes peruanos con cáncer de mama no seleccionados. Sin embargo, la evaluación genética de estos pacientes se realizó mediante la prueba HISPANEL que ha sido validada solo en poblaciones hispanas de México y Estados Unidos, pero no en población peruana.

Con base en nuestros resultados, observamos que las pacientes que cumplían con los criterios de cáncer de mama de alto riesgo hereditario tenían una mediana de edad al diagnóstico de 55 años comparable con Vallejos et al.<sup>9</sup> que evaluaron a 1198 pacientes peruanas no tenían una mediana de edad al diagnóstico de 55 años comparable con Vallejos et al.<sup>9</sup> que evaluaron a 1198 pacientes peruanas no seleccionadas con cáncer de mama donde la edad promedio de diagnóstico fue de 50,5 años.

En nuestro estudio, las pacientes que presentaron mutaciones en los genes BRCA1/2 tuvieron un inicio más temprano de cáncer de mama en comparación con las pacientes BRCA1/2wt. Abugattas y col.<sup>7</sup> observaron que la media de diagnóstico en su población estudiada con mutaciones en los genes BRCA1/2 fue de 49 años. Este hallazgo es consistente con trabajos publicados anteriormente.<sup>2,4,10</sup>

La prevalencia de las mutaciones en BRCA1/2 en el presente estudio fueron de 33%, de las cuales el 66,7% tenía mutaciones en BRCA1 y el 33,3% en BRCA2; mientras que en un estudio peruano de cáncer de mama cuya población de estudio no fue seleccionada para HBOC, el 5% presentaba mutaciones en BRCA1/2, en los que en el 84,7% de los casos BRCA1 se encontraba mutado mientras que el 15,3% presentó mutaciones en BRCA2.<sup>7</sup> Estos hallazgos demuestran la importancia de la identificación de las pacientes con riesgo elevado de desarrollar esta patología a fin de brindarles un adecuado seguimiento debido al riesgo elevado de desarrollar una neoplasia.

En América Latina, varios informes describen la epidemiología de las mutaciones BRCA1/2. En Chile, Gonzales-Hormazabal et al.<sup>11</sup> informaron que el 7,1% de 326 pacientes que cumplían los criterios para HBOC presentaban mutación en estos genes. En Brasil, Gómez et al.<sup>12</sup> informaron que el 2,3% de 403 mujeres que no fueron seleccionadas por cáncer hereditario presentaron mutaciones en BRCA1/2. En Colombia, Ledoño Hernández et al.<sup>13</sup> mostraron que 1,2% de las 244 pacientes evaluadas no seleccionadas para cáncer de mama hereditario

presentaban mutaciones a nivel de BRCA1/2 y en México, Villareal - Garza et al.<sup>14</sup> encontraron que 15 % de 96 pacientes que no cumplieron con los criterios de mama hereditario tenían BRCA1/2 mutado.

La patología anatómica de los pacientes BRCA1/2 mutados y no mutados, mostró que los portadores tenían más probabilidades de tener una mayor afectación ganglionar en comparación con su contraparte no mutada (pN1-pN3 vs pN0) respectivamente, no estando relacionados con lo que se describe en otros estudios en los que hubo una relación alta entre las mutaciones en los genes BRCA1/2 y la ausencia de afectación ganglionar.<sup>5,15</sup> Actualmente no hay evidencia disponible que respalde la relación entre el estado de metástasis a distancia y el estado mutacional de BRCA1/2. En nuestro estudio se observó que todos los pacientes con genes BRCA1/2 mutados y no mutados presentaban estadios M0, respectivamente.

Las pacientes evaluadas mostraron mayor tendencia a presentar tumores leves a moderadamente diferenciados, resultado que se relaciona con lo descrito en una población no seleccionada que observó que la mayoría de las pacientes con cáncer de mama en la población peruana presentaban un patrón moderadamente diferenciado.<sup>9</sup> Asimismo, este patrón observado no es consistente con otros estudios donde los tumores relacionados con mutaciones en los genes BRCA1/2 presentaron tendencias a ser principalmente pobremente diferenciados en comparación con tumores que no tienen esta mutación.<sup>16</sup>

En total, el 75% y el 50% de los casos con BRCA1/2wt y BRCA1/2mut fueron HER2 negativos, siendo este resultado similar al del estudio de Lakhani et al.<sup>17</sup> donde describieron que los pacientes con genes BRCA1/2 mutados presentaban menor expresión de HER2 en comparación con pacientes BRCA1/2wt.

Solo dos pacientes presentaron cánceres de mama triple negativos en los que una paciente pertenecía al grupo mutado BRCA1/2. El vínculo entre los cánceres de mama triple negativos y las mutaciones BRCA1/2 se ha examinado en estudios anteriores en los que los casos de BRCA1/2 mutados tienen una frecuencia más alta de cánceres triple negativos.<sup>18,19</sup>

En conclusión, aunque nuestro estudio no tuvo suficiente poder estadístico, observamos tendencias estadísticas en el grupo con mutación BRCA1/2. Estos pacientes fueron diagnosticados a edades más tempranas, presentaban mayor afectación ganglionar en comparación con su contraparte no mutada. Se necesitan más datos para caracterizar a los pacientes BRCA1/2 a fin de exhibir características distintas entre estos grupos.

## REFERENCIAS

1. GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: Breast cancer [Internet]. [cited 2018 Jun 18]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>
2. Bougie O, Weberpals JI. Clinical Considerations of BRCA1- and BRCA2-Mutation Carriers: A Review. *International Journal of Surgical Oncology*. 2011.
3. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *BioMed Res Int*. 2013;2013:747318.
4. Arpino G, Pensabene M, Condello C, Ruocco R, Cerillo I, Lauria R, et al. Tumor characteristics and prognosis in familial breast cancer. *BMC Cancer*. 2016 Nov 29;16:924.
5. Juhadi H, Tazzite A, Azeddoug H, Naim A, Nadifi S, Benider A. Clinical and pathological features of BRCA1/2 tumors in a sample of high-risk Moroccan breast cancer patients. *BMC Res Notes* [Internet]. 2016 Apr 29 [cited 2018 Mar 26];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4850715/>
6. King M-C, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003 Oct 24;302(5645):643–6.
7. Abugattas J, Llacuachaqui M, Allende YS, Velásquez AA, Velarde R, Cotrina J, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected breast cancer patients from Peru. *Clin Genet*. 2015 Oct;88(4):371–5.
8. Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Peruvian families with hereditary breast and ovarian cancer [Internet]. [cited 2018 May 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5606899/>
9. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer*. 2010 Aug 1;10(4):294–300.
10. Veronesi A, de Giacomi C, Magri MD, Lombardi D, Zanetti M, Scuderi C, et al. Familial breast cancer: characteristics and outcome of BRCA 1-2 positive and negative cases. *BMC Cancer*. 2005 Jul 4;5:70.
11. Gonzalez-Hormazabal P, Gutierrez-Enriquez S, Gaete D, Reyes JM, Peralta O, Waugh E, et al. Spectrum of BRCA1/2 point mutations and genomic rearrangements in high-risk breast/ovarian cancer Chilean families. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Apr;126(3):705–16.
12. Gomes MCB, Costa MM, Borojevic R, Monteiro ANA, Vieira R, Koifman S, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Brazil. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Jul;103(3):349–53.
13. Hernández JEL, Llacuachaqui M, Palacio GV, Figueroa JD, Madrid J, Lema M, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected breast cancer patients from Medellín, Colombia. *Hered Cancer Clin Pract*. 2014 Apr 17;12:11.
14. Villarreal-Garza C, Alvarez-Gómez RM, Pérez-Plasencia C, Herrera LA, Herzog J, Castillo D, et al. Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. *Cancer*. 2015 Feb 1;121(3):372–8.
15. Honrado E, Benítez J, Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2005 Oct;18(10):1305–20.
16. Musolino A, Bella MA, Bortesi B, Michiara M, Naldi N, Zanelli P, et al. BRCA mutations, molecular markers, and clinical variables in early-onset breast cancer: a population-based study. *Breast Edinb Scotl*. 2007 Jun;16(3):280–92.
17. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 May 1;20(9):2310–8.
18. Peshkin BN, Alabek ML, Isaacs C. BRCA1/2 mutations and triple negative breast cancers. *Breast Dis*. 2010;32(1–2):25–33.
19. Arun B, Bayraktar S, Liu DD, Gutierrez Barrera AM, Atchley D, Pusztai L, et al. Response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in

## 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/>

## Uso de chaleco rojo durante preparación de medicamentos

Use of red vest during medication preparation

Hagei R. Janet <sup>1</sup>; Rosado J. Giovanna <sup>1</sup>; Quesquen P. Mercedes <sup>2</sup>; Fernández O. Paz <sup>3</sup>

1. Servicio de Hospitalización, Oncológica Clínica Oncosalud - Auna, Lima-Perú.

2. Dirección de Enfermería Oncológica, Red Prestacional - Auna, Lima-Perú.

3. Coordinación de investigación en Enfermería, Instituto Catalá de Oncología, Barcelona-España.

### RESUMEN

Este artículo describe como el uso de una barrera física pudo marcar la diferencia al disminuir significativamente las interrupciones durante la preparación de medicamentos en uno de los servicios de hospitalización de Clínica Oncosalud. La barrera usada fue un chaleco rojo que en la parte posterior tenía un logo que indicaba no interrumpir a la enfermera durante la preparación de los medicamentos. Se trabajó con dos grupos, uno en el cual la enfermera portaba el chaleco rojo cada vez que realizará la preparación de cualquier medicamento y el otro donde la enfermera NO usaba el chaleco rojo para la misma actividad. Conclusión: La interrupción favorece la ocurrencia de errores en la salud. Por lo cual se implementó el uso de chaleco rojo como barrera física para disminuir las cifras de errores durante la preparación de medicamentos, la cual tuvo resultados favorables a la seguridad del paciente.

*Palabras claves: chaleco rojo; barrera física y servicio de hospitalización*

### ABSTRACT

This article describes how the use of a physical barrier could make a difference by significantly reducing interruptions during the preparation of medications in one of the hospitalization services of Clínica Oncosalud. The barrier used was a red vest that on the back had a logo that indicated not to interrupt the nurse during the preparation of the medications. We worked with two groups, one in which the nurse wore the red vest every time she prepared any medication and the other in which the nurse did NOT use the red vest for the same activity. Conclusion: Interruption favors the occurrence of health errors. Therefore, the use of a red vest was implemented as a physical barrier to reduce the number of errors during the preparation of medications, which had favorable results for patient safety.

*Keywords: red Waistcoat; physical barrier and hospitalization service*

### Autor para correspondencia:

Hagei Ricapa Janet Teodora  
Servicio de Hospitalización Oncológica Clínica Oncosalud -  
Auna Lima Perú  
Email: jhagei@oncosalud.pe

Recibido el 16 de Octubre de 2020  
Aceptado para publicación el 28 diciembre de 2020

### INTRODUCCIÓN

Las enfermeras tienen bajo su responsabilidad la correcta administración de medicamentos, con el correspondiente compromiso legal, debido a que se debe tener la capacitación adecuada para desempeñar esta función <sup>(1)</sup>.

La administración de medicamentos a los pacientes en las instituciones de salud es un proceso complejo, con múltiples pasos que dependen de una serie de decisiones y acciones que están relacionadas entre sí, con la participación de profesionales de diversos campos, así como de los propios pacientes <sup>(2)</sup>.

El proceso de administración del medicamento se inicia en la prescripción hecha por un médico.

Tras la prescripción se inicia un proceso del que se encarga en su mayor parte el personal de enfermería, y que puede resumirse en los siguientes pasos:

- Registro de la información contenida en la prescripción.

- Adecuación de su presentación, si es necesario (dilución, dosificación) en la estación de enfermera.

- Comprobaciones de seguridad de interpretación de la orden médica, si no fueran suficientemente claras.

- Administración del medicamento.

- Registro de administración.

En el área de hospitalización de la Clínica Oncosalud se maneja pacientes oncológicos que por su diagnóstico y cuidados requieren atención oportuna y acompañamiento. En su mayoría los pacientes ingresan para recibir tratamiento de quimioterapia e ingresos por complicaciones post quimioterapia, lo cual implica manejo de tratamiento farmacológico en su mayoría. Adicional a esto se cuenta con un seguimiento de los estándares internacionales para garantizar la seguridad del paciente.

A pesar de los avances en medicina y de la

implementación de programas de mejora (supresión de errores), se han cometido fallos relacionados con la medicación suministrada, siendo una causa real de la mortalidad tanto en pacientes ambulatorios, como en hospitalizados.

Por orden, los tipos de errores más frecuentes en la administración de medicamentos por vía intravenosa son: el momento incorrecto de la administración del medicamento. el olvido de la administración, dosis errónea y la preparación incorrecta del medicamento (diluyente que no corresponde, diluir en una cantidad inadecuada, etc).<sup>1</sup>

Hoy en día se han desarrollado diferentes estrategias para perfeccionar la seguridad de la administración de medicamentos. Algunos organismos recomiendan los siguientes pasos para una preparación Segura de medicamentos<sup>1</sup>:

1. Leer, analizar y comprender la prescripción médica.
2. Limpieza de la superficie sobre la cual se trabajará la preparación de los medicamentos.
3. Higienizar las manos.
4. Disponer de los insumos necesarios para preparar el medicamento y el medicamento propiamente prescripto.
5. Verificar que sean los correctos.
6. Preparar el medicamento y rotularlo para ser identificado.
7. Cotejar lo preparado con lo prescripto.
8. Traslado seguro del medicamento (en bandeja).

Los estudios han demostrado que uno de los mayores porcentajes de efectos adversos está relacionado con el uso de medicamentos en el ámbito hospitalario y prácticamente la mitad de estos efectos adversos son catalogados como moderados o graves. De hecho, como bien indica el estudio ENEAS (Estudio Nacional sobre eventos adversos), el cual ha sido citado en varias ocasiones por su relevancia con los eventos adversos (EA), el 37,4% de los EA están relacionados con la medicación. Entre las actividades que integran la gestión de fármacos la preparación y administración de medicamentos son una de las primeras causas de EA en el ámbito hospitalario.<sup>3</sup>

En la institución se puede recoger como antecedentes los diferentes factores que generan distracción al personal de enfermería dentro de los cuales destacan: la comunicación entre profesionales, los familiares de los pacientes, la satisfacción de las necesidades de los pacientes, la obtención de materiales, el uso de celulares, las llamadas telefónicas o desde el timbre de la habitación. Al atender la enfermera estas

situaciones durante la actividad de preparación de medicamentos, provocan que al realizar dos tareas a la vez aumente el riesgo de cometer errores en esa intervención.

En Latinoamérica la realidad nacional y cultural es diferente al de los países desarrollados, el acto de la intervención viene a generar los mismos problemas, por lo cual el uso de una barrera física como el chaleco rojo podría mitigar las interrupciones durante el proceso y de esta manera prevenir el riesgo a error durante la preparación y administración de medicamentos.

## METODOS

### Inicio De Piloto De Chaleco Rojo

En base a los estudios revisados se inició un piloto en diciembre del 2018 para poder aplicar en la institución el uso de chaleco rojo y maximizar la seguridad del paciente en cuanto a la preparación y administración de medicamentos.

### Servicio donde se aplica piloto

El piloto se realiza en el área de hospitalización, servicio 5to piso. El servicio se divide por sectores, cada sector consta entre 5 a 6 pacientes. De los cuales se tomó el sector 1 y 2 para realizar el estudio. En el primer sector se utilizó el chaleco rojo, en el sector dos no se usó.

### Registro usado para aplicación de piloto

El estudio se realizó con los registros hecho en el turno día de 8:00am a 8:00pm. Se entregó una hoja de registro a cada sector para ser llenado a diario una vez terminado el turno. En esta hoja colocan la cantidad de veces que eran interrumpidas por los diferentes grupos profesionales, así como por el familiar. Además, se realizó una capacitación a las enfermeras sobre el llenado del registro y los objetivos del uso de chaleco rojo. Para el 2019 se mandó a elaborar los chalecos rojos para el número total de enfermeras de piso. En el mes de junio se dio inicio de uso de chaleco rojo en los 4 sectores del servicio.

## RESULTADOS

En el piloto realizado el mes de diciembre del 2018 solo se registraron 25 días de los cuales se recabaron los siguientes resultados.

En la tabla 1 podemos observar que personal que uso chaleco tuvo entre 0 a 5 interrupciones mientras quiénes no lo usaron presentaron entre 2 a 12 interrupciones.

En la tabla 2 se observa que el grupo que realizo mayores interrupciones fueron los pacientes y/o familiares. En el grupo que si uso chaleco rojo fue en un 76% (19), seguido por las enfermeras en un 48% (12) y luego médicos 40% (10) y personal técnico (10) con un valor de 40%. Y en el grupo que no uso el chaleco rojo en un 79% (19) las

Tabla 1: Numero de interrupciones con y sin chaleco

N° interrupciones	SI USO CHALECO		NO USO CHALECO	
0 – 2	8	32%	1	4%
3 – 5	17	68%	10	42%
6 – 8	0	0%	10	42%
9 – 12	0	0%	3	12%
	25	100%	24	100%

Tabla 2: Numero de interrupciones por grupos profesionales

Interrupciones por grupo profesional	SI USO CHALECO		NO USO CHALECO	
Médico	10	40%	10	42%
Enfermera	12	48%	11	46%
Técnica	10	40%	11	46%
Paciente y/o familiar	19	76%	19	79%

Tabla 3: Numero de interrupciones con y sin chaleco

MES	Días registrados	Médico		Enfermera		Técnica		Paciente y/o familiar	
Mar	20	8	40%	7	35%	11	53%	16	80%
Abr	18	3	17%	7	39%	6	33%	13	72%
May	16	4	25%	4	25%	3	19%	9	56%

interrupciones fueron por paciente y/o familiar, seguido de las enfermeras 46% (11), personal técnico (11) en un 46% y por último de personal médico en un 42%. (10).

Para el año 2019 se retomó el estudio recabándose los siguientes datos del mes de marzo a mayo, Tabla 3.

En la tabla 3 se observa que en el mes de marzo se registraron 20 días de los cuales se obtuvo que en 2 días se tuvo 0 interrupciones (10%), mientras que 9 días se tuvo entre 1 a 3 (45%) y en 9 días entre 4 a 6 (45%). Para el mes de abril se tuvo registro de 18 días de los cuales 3 días 0 interrupciones (17%), en 13 días entre 1 a 3 (72%) mientras que en 2 días de 4 a 6 (11%). Y para el mes de mayo se registró 16 días de los cuales 6 días 0 interrupciones (38%), en 9 días entre 1 a 3 (56%) y en 1 día de 4 a 6 (6%). Notándose una mejora pasado los meses.

Además, se puede observar que la mayoría de las interrupciones son por pacientes y/o familiares en los 3 meses, observándose un descenso en los porcentajes de mes a mes.

Al observarse que el uso de chaleco fue disminuyendo las interrupciones a la enfermera que lo portaba durante la preparación de medicamentos; se decidió que en adelante las 4 enfermeras de turno usarían los chalecos durante el día (turno de 12 horas). Es así que en junio del 2019 se pudieron obtener los siguientes resultados después del uso de chaleco por las enfermeras de los 4 sectores del servicio.

En el cuadro N° 4 se sigue observando que el grupo que mayores interrupciones realiza son paciente y/o familiares. Notándose menos

Tabla 4: Numero de interrupciones por grupos profesionales – Mes Junio 2019

	Médico	Enfermera	Técnica	Familiar
SECTOR 1	2	1	1	4
SECTOR 2	4	2	4	5
SECTOR 3	1	1	1	4
SECTOR 4	4	1	6	7

Tabla 5: Numero de interrupciones, mes junio 2019

	Sin int.	1 - 3 int.	4 - 6 int.	7 a más int.
SECTOR 1	7	8	1	0
SECTOR 2	7	3	4	0
SECTOR 3	5	1	3	0
SECTOR 4	0	5	4	2

interrupciones en el grupo profesional, sobre todo personal de enfermería, ya que solo se obtuvo 1 interrupción en 3 sectores y 2 en el 2do sector.

En la tabla N° 5 no se tuvo ninguna interrupción durante el turno mientras se portaba el chaleco: 1er sector 7 días (50%) sin interrupción, 2do sector 7 días sin interrupción (58%), 3er sector 5 días sin interrupción (63%) y 4to sector si se observaron menos interrupciones en los sectores, pero falta mayor concientización para el registro,

## DISCUSION

Según un estudio realizado en Australia, muestra que se producían 57 interrupciones por cada 100 actos de administración, y un 87,9% de las cuales no tenían nada que ver con la medicación. Al implementar el uso del chaleco la reducción de las interrupciones durante la medicación alcanzó una cifra de 34 interrupciones por cada 100 actos.<sup>4</sup>

En EEUU los errores en lo referente a medicaciones son la causa de entre un 7 y un 37,4% de los eventos adversos que ocurren durante la atención sanitaria; estando vinculados a un total de 400 mil eventos anuales. Instituciones de renombre como Kaiser Permanente, luego de escuchar al personal de enfermería implementó soluciones como uso de chalecos, lo que ha conseguido reducir en un 88% los errores de medicación en las unidades.<sup>3</sup>

En España, la incidencia de los eventos adversos relacionados con la medicación supera el 35%, lo que motivo al Hospital de Denia a realizar un estudio en la planta de hospitalización con el objetivo de evitar las interrupciones durante el proceso de reparto de medicación. La principal conclusión es que con los chalecos colocados se

logró disminuir en un 27% el riesgo de sufrir interrupciones durante la administración de la medicación.

## CONCLUSION

El piloto realizado el 2018 fue el empuje para dar inicio al estudio, dado que en un solo mes se obtuvieron resultados significativos, los cuales de inicio concientizaron al personal de salud para reducir las interrupciones durante la preparación de los medicamentos y con esto garantizar la seguridad del paciente.

En junio del 2019 lo empezaron a usar todas las enfermeras del servicio, se redujo las interrupciones entre enfermeras, persistiendo en una pequeña cantidad por los médicos y técnicas de enfermería, entre otros profesionales que no están considerados en el registro.

Se puede observar que falta concientización en el registro del documento, pues si bien es cierto lo usan, no todas lo registran, perdiéndose información valiosa que puede dar mayor énfasis en los resultados.

Sería recomendable realizar un estudio donde se incluyan todas las áreas de hospitalización y otras como UCI, emergencia y quimioterapia; donde se realicen preparaciones de medicamentos y ver el impacto entre áreas. Y llevar un monitoreo estricto del registro diario.

## REFERENCIAS

1. De Elorza G. Farmacología y farmacoterapia. In: Manual de Enfermería de Zamora 3 Edición. Colombia; 2003. p. 754–5.
2. Cometto MC, Gómez PF, Marcon Dal Sasso GT, Zárate Grajales RA, Cassiani SH de B, Falconí Morales

C, et al. pacientes. 2011

3. Aranaz JM. Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización ENEAS 2005. Minist Sanid y Consum. 2006

4. Mañez MA. Interrupciones durante la preparación de medicación: ¿son los chalecos la solución? – elenfermerodependiente. Available from: <https://elenfermerodependiente.com/2018/01/05/interrupciones-durante-la-preparacion-de-medicacion-son-los-chalecos-la-solucion/>

5. Ruiz López PM, González Rodríguez-Salinas C, Alcalde Escribano J. Análisis de causas raíz. Una herramienta útil para la prevención de errores -Dialnet. Rev Calid Asist. 2005;71–8.

6. Utilización de chalecos para evitar interrupciones

durante la preparación de la medicación. 2019. Available from: <https://www.sciohealth.org/bp/utilizacion-de-chalecos-para-evitar-interrupciones-durante-la-preparacion-de-la-medicacion>.

7. Morales Hormigo M. Errores de Medicación en el ámbito enfermero: Revisión Bibliográfica. p. 1–35. Available from: [https://repositori.upf.edu/bitstream/handle/10230/32792/Morales Hormigo Montse - Errores de Medicación.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositori.upf.edu/bitstream/handle/10230/32792/Morales%20Hormigo%20Montse%20-%20Errores%20de%20Medicaci%C3%B3n.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

**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/>

## Braquiterapia intersticial de alta tasa de dosis en cáncer de labio no operado

High-dose-rate interstitial brachytherapy in non-operated lip cancer

Percy Torres-Quispe<sup>1</sup>, Yaowen Zhang<sup>2</sup>, Lissett J. Fernández-Rodríguez<sup>3</sup>, Angeles Rovirosa-Casino<sup>2</sup>

1, Departamento de Oncología y Radioterapia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima-Perú

2, Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Clínic i Universitari de Barcelona, Barcelona-España

3, Departamento de Ayuda al Diagnóstico y Tratamiento del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta, Trujillo-Perú

### RESUMEN

El cáncer de labio (CL) es la neoplasia maligna más común de la cavidad oral y la segunda más común en cabeza y cuello. En la actualidad, la braquiterapia intersticial es una buena opción de tratamiento para este tipo de tumores, ya que administra dosis altas de radiación a un volumen objetivo permitiendo un control local y supervivencias similares a la cirugía, pero con resultados estéticos más favorables, principalmente en estadios tempranos. Se presenta el caso de un paciente con cáncer de labio inferior estadio II (T2N0M0) que no deseó optar por la cirugía, por lo que se le realizó braquiterapia intersticial a alta tasa de dosis con Ir192. Las complicaciones después del tratamiento fueron escasas, y la supervivencia libre de recidiva local del paciente fue superior a 24 meses.

*Palabras clave: Braquiterapia, neoplasias de los labios, radioisótopos de iridio, carcinoma de células escamosas.*

### ABSTRACT

Lip cancer is the most common malignancy of the oral cavity and the second most common in the head and neck. Currently, interstitial brachytherapy is a good treatment option for this type of tumors, since it administers high doses of radiation at a target volume allowing local control and survivals similar to surgery, but with more favorable aesthetic results, mainly in early stages. We present the case of a patient with stage II lower lip cancer (T2N0M0) who did not wish to opt for surgery, so interstitial brachytherapy was performed at high dose rate with Ir192. Complications after treatment were rare, and the patient's local recurrence-free survival was greater than 24 months

*Keywords: brachytherapy, lip neoplasms, iridium radioisotopes, carcinoma squamous cell.*

### Autor para correspondencia:

Percy Torres-Quispe

Departamento de Oncología y Radioterapia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud.

Av. Edgardo Rebagliati 490, Jesús María. Lima 15072 – Perú.

Email: percyberm6@gmail.com

Recibido el 15 de setiembre de 2020

Aceptado para publicación el 21 de diciembre de 2020

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de labio (CL) es la neoplasia maligna más común de la cavidad oral y la segunda más común en cabeza y cuello. Tiene una tasa de incidencia estandarizada por edad (ASR) a nivel mundial de 5,8 por 100 000 habitantes por año, afectando predominante a varones.<sup>1</sup> Su aparición está relacionada a una alta exposición solar, al tabaquismo, al alto consumo de alcohol, a una higiene oral inadecuada, antecedente de traumatismo en el labio, inmunosupresión y a lesiones precancerosas.<sup>2-4</sup> El 90% de este tipo de neoplasias se localiza en el labio inferior (LI), y la histología más común es el carcinoma escamoso bien diferenciado, seguido por los basaloides.<sup>4</sup>

Se caracterizan por un crecimiento lento y localización visible, permitiendo un diagnóstico en estadios tempranos; y como consecuencia, la tasa de supervivencia con tratamiento es muy alta.<sup>3</sup> La diseminación ganglionar en estadios tempranos es del 5-10%, siendo los más afectados los ganglios submentonianos (nivel Ia) y submandibulares (nivel

Ib).<sup>4</sup> Las metástasis a distancia aparecen en tumores avanzados y son infrecuentes. Los factores pronósticos son: tamaño tumoral, infiltración ganglionar, invasión perineural y linfovascular, y la edad (peor pronóstico en jóvenes).<sup>4-6</sup> La supervivencia a los 5 años es del 90-95% en T1, 75-85% en T2, con un descenso drástico en T3-T4.<sup>3</sup>

La braquiterapia o curieterapia juega un papel muy importante en el tratamiento del CL, ya sea de manera exclusiva o combinada con la radioterapia externa y está indicada en más del 90% de los casos.<sup>4</sup> La braquiterapia intersticial de alta tasa de dosis (HDR-BTI, por sus siglas en inglés) se aplica ampliamente en el tratamiento del CL, y consiste en la colocación de fuentes radioactivas selladas directamente dentro del tejido tumoral mediante unos aplicadores específicos previamente situados en el seno del propio tumor.<sup>5</sup> Sus ventajas son: indoloro por uso de anestésico local y analgésicos endovenosos, accesibilidad en la colocación de los aplicadores, dosis altas en tejido sano circundante al tumor, baja toxicidad, fácil de realizar, tiempo de tratamiento corto, altas tasas de control local,



**Figura 1.** Lesión ulcerativa inicial en mucosa de LI izquierdo.

preservación de estructura/función, mayor estética al evitar posible microstomía quirúrgica, y ausencia de exposición a radiación del personal sanitario.<sup>5,7-9</sup>

A continuación, presentamos el caso de un paciente con diagnóstico de CL inferior en estadio T2N0M0 tratado exclusivamente con HDR-BTI.

### REPORTE DE CASO

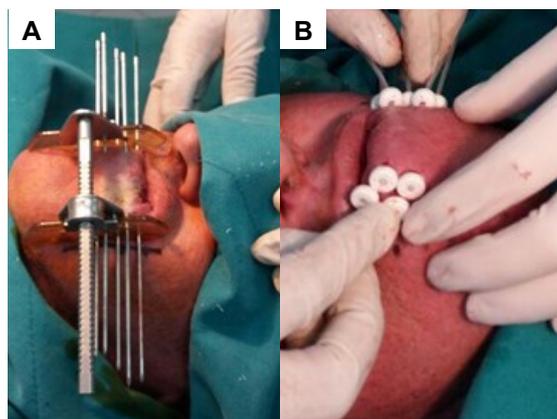
Paciente varón de 53 años sin antecedentes patológicos de interés. Es fumador de 6 cigarrillos/día durante 20 años. Acudió a nuestro centro por una lesión ulcerativa de 2 años de evolución en el LI izquierdo, diagnosticado en otro centro como carcinoma epidermoide infiltrante bien diferenciado. Al examen presentó una lesión ulcerativa en la mucosa del LI izquierdo y un nódulo adyacente de 1,5 x 2,5 cm por palpación. No se hallaron adenopatías de tamaño aumentado (**Figura 1**).

En el examen ecográfico tampoco se hallaron adenopatías. Una tomografía computada (TC) mostró engrosamiento laminar cutáneo pre-mandibular de probable carácter reactivo y

pulmones normales. La revisión de láminas confirmó el diagnóstico histopatológico. El CL se clasificó según TNM como estadio II (T2N0M0).<sup>4</sup>

El paciente deseó no optar por la cirugía sino por una HDR-BTI con Ir192 en el LI. Él fue hospitalizado, y se le administró clindamicina de 600mg más enjuagues con bicarbonato, ambos cada 8 horas. La HDR-BTI consistió en colocar en el LI izquierdo del paciente 5 catéteres flexibles a través de 5 agujas vectoras metálicas equidistantes (normas del sistema París).<sup>4,8</sup> Una vez retiradas las agujas vectoras, los 5 tubos plásticos fueron estabilizados mediante uso de templates (**Figura 2**).

Se efectuó una TC de simulación para planificar el tratamiento; a la lesión macroscópica del LI (úlceras/nódulo adyacente) se le consideró como *Gross Tumoral Volume* (GTV) y al GTV más 1cm de margen como *Clinical Tumoral Volume* (CTV) (**Figura 3**). La irradiación se administró a través de un estudio dosimétrico y teniendo en cuenta los órganos de riesgo al maxilar inferior y lengua. La dosis en el CTV equivalente a un fraccionamiento de 2Gy/d (EQD2 ( $\alpha/\beta=10$ )) fue de 56Gy, y se administró



**Figura 2. A.** Colocación de agujas vectoras metálicas equidistantes utilizando el Sistema París en LI. **B.** Estabilización de los tubos plásticos mediante uso de templates en LI.

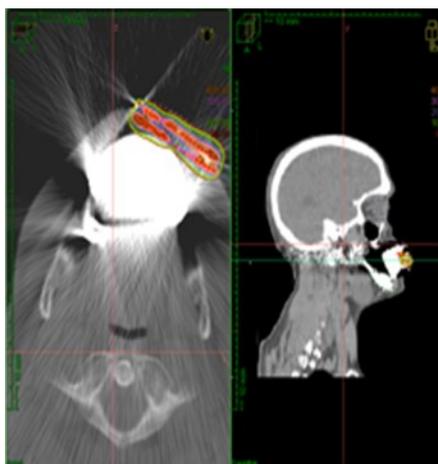


Figura 3. Planificación de HDR- BTI con Ir<sup>192</sup> en LI.

mediante un total de 9 fracciones (Fr) en 5 días; el primer día el paciente recibió 500cGy/Fr con 1Fr y luego 2Fr/día en un intervalo de 6 horas.

Al mes se realizó el primer control post-tratamiento. El paciente presentó toxicidad aguda con mucositis ulcerosa sangrante en el LI, por lo que se le administraron analgésicos, antiinflamatorios y colutorios especiales. En el segundo control, la úlcera medía 1,5 x 1,5 cm con zona indurada. Al cuarto mes, el LI estaba epitelizado y con ausencia de tumor. Dos años después del tratamiento, el paciente estaba asintomático y sin enfermedad, pero se observó atrofia leve y toxicidad crónica como acrómia cutánea en el área tratada, las cuales fueron consideradas como complicaciones tardías (Figura 4).

## DISCUSIÓN

El CL en nuestro caso se detectó en una etapa temprana, siendo las opciones de tratamiento la cirugía o radioterapia, ambos con resultados de control local y supervivencia similares;<sup>4</sup> sin embargo, la opción quirúrgica tiene posibilidades de

obtener resultados funcionales o estéticos subóptimos.<sup>10,11</sup>

La radioterapia puede ser externa o administrada a través de braquiterapia intersticial de baja tasa de dosis (LDR-BTI), tasa media o de dosis pulsada (PDR) y la HDR-BTI.<sup>11,12</sup> La diferencia entre estas, es la tasa de dosis empleada en cada implante de braquiterapia 0,4 - 2 Gy/h, 2 - 12 Gy/h y > 12Gy/h.<sup>11</sup> Las indicaciones entre LDR- BTI y HDR- BTI son similares e incluyen tumores T1 – T2, márgenes afectados por cirugía, recidivas después de la cirugía. Dentro de las contraindicaciones tenemos la infiltración ósea y casos con pérdida importante de tejidos.<sup>4</sup> Asimismo, la braquiterapia no parece estar indicada en adenocarcinomas, linfomas, melanomas y sarcomas; a excepción de los rabdomiosarcomas.<sup>11</sup> En casos de tumores avanzados o con afectación ganglionar se prefiere dar tratamiento con radioterapia externa que incluya el tumor primario más el cuello hasta una dosis de 45 – 50 Gy y luego se continua con braquiterapia.<sup>4</sup>

La HDR-BTI tiene la misma eficacia que LDR-BTI. Ghadjar P. et al. realizaron un estudio retrospectivo



Figura 4. Toxicidades tardías post HDR- BTI con Ir<sup>192</sup> en LI izquierdo.

de 103 pacientes: 33 pacientes recibieron HDR-BTI y 70 pacientes se trataron con LDR-BTI. Con un seguimiento medio de 3,1 años no se encontraron diferencias en la supervivencia, toxicidades agudas/tardías entre ambas.<sup>13</sup> Guinot JL et al. compararon en 99 pacientes el uso de HDR-BTI con LDR-BTI en el CL. Los resultados también mostraron similares resultados a largo plazo en el control local y la supervivencia libre de enfermedad, pero con menores complicaciones con HDR-BTI. Otra ventaja es que permite optimizar la distribución de dosis.<sup>14</sup>

En HDR-BTI la dosis/Fr es de 4,5-5Gy en 9Fr entregadas 2Fr/día durante 5 días. La planificación de HDR-BTI con Ir<sup>192</sup> se realiza mediante el Sistema Paris. En lesiones T1-T2 ofrece excelentes resultados estéticos constituyendo un tratamiento alternativo para pacientes no operables; ofrece control local del 88-100% con excelentes resultados funcionales, estéticos y escasas toxicidades.<sup>14-17</sup> La toxicidad aguda más frecuente es la grado 1 y requiere medidas tóxicas; las tardías más frecuentes son la hipopigmentación, telangiectasias y a veces cierto grado de fibrosis siendo bien aceptados por los pacientes.

Las recomendaciones de la GEC-ESTRO para la utilización de HDR-BTI son: CL con un grosor  $\geq 5$ mm con superficies irregulares, 8-12 mm de distancia entre catéteres que deben estar al menos 3mm debajo de la superficie de la piel para evitar complicaciones y la necesidad de una TC con marcas para definir el CTV.<sup>8</sup>

La HDR-BTI es una opción demostrada para administrar dosis curativas en CL y tumores de la cavidad oral y después de cirugía con márgenes afectos, la radioterapia externa o como tratamiento exclusivo. Las dosis curativas son de 50-60Gy. El uso de HDR-BTI curativa a dosis (EQD<sub>2</sub>( $\alpha/\beta=10$ )) de 56Gy permitió la desaparición de la lesión cancerosa con escasos efectos secundarios.

El presente estudio indica que la HDR-BTI con Ir<sup>192</sup> es efectiva en pacientes con CL de estadios tempranos que deciden no ser operados o con un riesgo quirúrgico inaceptable por comorbilidades, beneficiándose estéticamente y con toxicidades mínimas a corto y largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bray, F. , Ferlay, J. , Soerjomataram, I. , Siegel, R. L., Torre, L. A. and Jemal, A. (2018), Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68: 394-424. doi:10.3322/caac.21492.
2. Mut A, Guinot JL, Arribas L, Díez-Presa L, Tortajada MI, Santos MÁ, et al. High Dose Rate Brachytherapy in Early Stage Squamous-Cell Carcinoma of the Lip. Acta Otorrinolaringol Engl Ed. 1 de septiembre de 2016;67(5):282-7.
3. Ayerra AQ, Mena EP, Fabregas JP, Miguelez CG, Guedea F. HDR and LDR Brachytherapy in the Treatment of Lip Cancer: the Experience of the Catalan

- Institute of Oncology. J Contemp Brachytherapy. 2010;2(1):9-13. doi:10.5114/jcb.2010.13717
4. Rovirosa-Casino A, Planas-Toledano I, Ferre-Jorge J, Oliva-Díez JM, Conill-Llobet C, Arenas-Prat M. Brachytherapy in lip cancer. Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal. 1 de mayo de 2006;11(3):E223-229.
5. Guinot, José-Luis et al. Lip cancer treatment with high dose rate brachytherapy. Radiotherapy and Oncology. 2003 Oct; 69(1):113-5.
6. Boddie AW Jr, Fischer EP, Byers RM .Squamous carcinoma of the lower lip in patients under 40 years of age.South Med J. 1977 Jun; 70(6):711-715
7. Kakimoto N. High-Dose-Rate Brachytherapy for Oral Cancer. En: Yoshioka Itami J, Oguchi M, Nakano T, editores. Brachytherapy: Techniques and Evidences [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2019 [citado 27 de septiembre de 2018]. p. 245-60. Disponible en: [https://doi.org/10.1007/978-981-13-0490-3\\_18](https://doi.org/10.1007/978-981-13-0490-3_18)
8. Guinot JL, Rembielak A, Perez-Calatayud J, Rodríguez-Villalba S, Skowronek J, Tagliaferri L, et al. GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy. Radiother Oncol. 1 de marzo de 2018;126(3):377-85.
9. Ünsal Tuna EE, Öksüzler Ö, Özbek C, Özdem C. Functional and aesthetic results obtained by modified Bernard reconstruction technique after tumour excision in lower lip cancers. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 1 de junio de 2010;63(6):981-7
10. Stucker FJ, Lian TS. Management of cancer of the lip. Oper Tech Otolaryngol-Head Neck Surg. 1 de diciembre de 2004;15(4):226-33.
11. Mazon J-J, Ardiet J-M, Haie-Méder C, Kovács G, Levendag P, Peiffert D, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. Radiother Oncol. 1 de mayo de 2009;91(2):150-6.
12. Johansson B, Karlsson L, Hardell L, Persliden J. Long term results of PDR brachytherapy for lip cancer. J Contemp Brachytherapy. junio de 2011;3(2):65-9.
13. Ghadjar P, Bojaxhiu B, Simcock M, High dose-rate versus low dose-rate brachytherapy for lip cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jul 15;83(4):1205-12.
14. Guinot J-L, Arribas L, Tortajada MI, Crispín V, Carrascosa M, Santos M, et al. From low-dose-rate to high-dose-rate brachytherapy in lip carcinoma: Equivalent results but fewer complications. Brachytherapy. diciembre de 2013;12(6):528-34.
15. Farrús B, Pons F, Sánchez-Reyes A, Ferrer F, Rovirosa A, Biete A. Quality assurance of interstitial brachytherapy technique in lip cancer: comparison of actual performance with the Paris System recommendations. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. febrero de 1996;38(2):145-51.
16. Finestres-Zubeldía F, Guix-Melcior B, Cloquell-Damian A, Chimenos-Küstner E, Tello-Luque JI. Treatment of the carcinoma of the lip through high dose rate brachytherapy. Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal. febrero de 2005;10(1):21-4; 17-20.
17. Vavassori A, Gherardi F, Colangione SP, Fodor C, Cattani F, Lazzari R, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy in early stage buccal mucosa and lip cancer: report on 12 consecutive patients and review of the literature. Tumori. agosto de 2012;98(4):471-7.

## 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/>

## Fertilidad y Cáncer de mama

### Fertility and Breast Cancer

Katia Roque<sup>1</sup>, Sophia Lozano<sup>1</sup>, Zaida Morante<sup>1,2</sup>, Silvia Neciosup<sup>1,2</sup>, Henry Gómez<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Lima-Perú.

<sup>2</sup>Unidad de la Mama, Clínica Oncosalud- AUNA. Lima-Perú.

#### RESUMEN

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente diagnosticado a nivel mundial en la población femenina y representa la principal causa de mortalidad relacionada a cáncer. En los últimos años la supervivencia de esta enfermedad se ha incrementado, especialmente en mujeres jóvenes. Precisamente, es en esta población, que se encuentra en edad fértil y con deseo genésico no satisfecho en donde el tema del embarazo y la preservación de la fertilidad toma un rol importante. Esta revisión se centra en la seguridad del embarazo y los tratamientos de fertilidad disponibles para las pacientes con cáncer de mama.

*Palabras claves: cáncer de mama, embarazo, fertilidad, seguridad, terapia de reproducción asistida (TRA)*

#### ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent type of cancer diagnosed worldwide in the female population and represents the main cause of cancer-related mortality. In recent years, the survival of this disease has increased, especially in young women. In this population, desire and preservation of fertility plays an important role. This review focuses on the safety of pregnancy and the fertility treatments available to women with breast cancer.

*Keywords: breast cancer, pregnancy, fertility, safety, assisted reproductive therapy (ART).*

#### Autor para correspondencia:

Sophia Victoria Lozano Ballena  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)  
Av. Angamos Este 2520 - Surquillo  
Lima 34 - Perú  
Teléfono: +51 951823106  
Email: svlb18@gmail.com

Recibido el 30 de octubre de 2020  
Aceptado para publicación el 21 de diciembre de 2020

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente diagnosticado a nivel mundial en la población femenina y representa la principal causa de mortalidad relacionada a la neoplasia, llegando a más de 2 millones de casos nuevos al año.<sup>1</sup> De todos ellos aproximadamente el 40% corresponde a mujeres en edad fértil.<sup>2</sup>

Sin embargo, gracias a las nuevas opciones de tratamiento, se ha podido disminuir las tasas de mortalidad y mejorar las tasas de supervivencia en especial en mujeres jóvenes; según el Instituto Nacional de Cáncer la supervivencia global a los 5 años en pacientes menores de 45 años es de 88% a 98% en casos de enfermedad temprana.<sup>2</sup> Esto hace que surjan nuevas necesidades o cuestionamientos en este grupo de pacientes que van más allá del tratamiento, uno de ellos es el deseo de fertilidad.

Sobre el campo de la fertilidad y el cáncer de mama existen muchos mitos, como la seguridad del embarazo y las técnicas de reproducción asistida (TRA); convirtiéndose en una de las principales interrogantes que el médico oncólogo debe responder frente a una paciente joven con cáncer de mama. El siguiente artículo busca revisar esta área.

## EFFECTOS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER EN EL OVARIO

Las mujeres cuentan con aproximadamente de 6 a 7 millones de folículos al nacer, de ellos la gran mayoría va a un proceso de degeneración y alrededor de 1000 folículos primordiales llegan hasta la edad reproductiva y constituyen la reserva ovárica.<sup>2,3</sup> El tratamiento del cáncer de mama incluye el tratamiento local con radioterapia y cirugía; además del tratamiento sistémico con quimioterapia, hormonoterapia y tratamiento biológico.<sup>1</sup>

Algunos de los tratamientos usados pueden tener efectos tóxicos sobre las células gonadales, por lo que producen problemas de fertilidad, se ha visto que aproximadamente entre un 20 al 80% de pacientes tiene amenorrea producida por la quimioterapia y depende de la edad, el tipo de droga citotóxica utilizada y la duración del tratamiento.<sup>4</sup>

El mecanismo sobre cómo se produce dicha toxicidad es incierto, pero depende de la magnitud del tipo de quimioterapia usado, la dosis y la edad del paciente. Se cree que afecta el crecimiento de los folículos y la proliferación de las células de la granulosa. Por ejemplo la ciclofosfamida aumenta la destrucción del folículo gonadal, produce daño en el

ADN, y es considerado el agente más tóxico para la fertilidad.<sup>2-4</sup>

En el caso de las antraciclinas y los agentes derivados de platino son considerados de riesgo moderado, mientras que los taxanos de riesgo bajo. Los agentes anti-HER2 no han demostrado toxicidad ovárica.<sup>2-4</sup>

Con respecto a la terapia antihormonal, se ha visto que este puede influir en la función ovárica, el tratamiento puede darse por casi 10 años y durante este tiempo se contraindica el embarazo.<sup>2</sup> En el caso del tamoxifeno se ha visto que puede producir anovulación, incrementa la atresia folicular, eleva y luego disminuye los niveles de FSH.<sup>2-4</sup>

Como parte del tratamiento supresor hormonal, se puede dar la ablación ovárica quirúrgica, médica o mediante radiación, la primera es irreversible y se realiza mediante la salpingo ooforectomía bilateral, mientras que la segunda es mediante los análogos de GNRH, sobre esta última se ha de estudiar otras funciones agredadas.<sup>2-4</sup>

Los análogos de GNRH, pueden ser agonistas o antagonistas y su función es suprimir el eje hipotálamo-pituitaria - gonadal, este efecto se asocia a la preservación de la función ovárica frente a la toxicidad de la quimioterapia, convirtiéndose en una opción para las pacientes con deseo genésico.<sup>2,5</sup>

## **PRESERVACIÓN DE FERTILIDAD**

Existen varios métodos para preservar la fertilidad en las mujeres con cáncer, de acuerdo a la sociedad Americana de Oncología clínica, se recomienda que las mujeres que deseen preservar la fertilidad, se sometan a la criopreservación de ovocitos, embriones o tejido ovárico previo al inicio del tratamiento.<sup>5-7</sup>

La criopreservación es una técnica que ha tenido éxito a nivel mundial, con tasas de efectividad que van desde el 30 a 40%, aunque en pacientes con cáncer de mama puede variar significativamente.<sup>6</sup> Una de las principales controversias sobre la criopreservación es que la paciente es sometida a una estimulación ovárica controlada (EOC), lo cual produce cambios hormonales con una elevación supra fisiológica de estrógeno de entre 10 a 15 veces por encima de lo normal.<sup>5</sup> Otro factor que influye negativamente es la duración del tratamiento, que a pesar de que la manipulación hormonal dura 2 semanas, el proceso total puede extenderse hasta unas 6 semanas, por lo que muchas veces existe una demora en el inicio del tratamiento oncológico, que puede afectar el pronóstico de la paciente y que se convierte en una disyuntiva para el médico oncólogo<sup>5-6</sup>, especialmente en nuestro medio, en donde las mujeres debutan generalmente con enfermedad avanzada.

Es por ello, que en los últimos años el uso de los inhibidores de GNRH durante la quimioterapia como protector de la función ovárica ha tomado un papel importante y se ha convertido en una alternativa para las pacientes que no realizaron la

criopreservación.<sup>8</sup>

Se han desarrollado diversos estudios con resultados variables, sin embargo son dos los más importantes que validan la acción de estos medicamentos<sup>9</sup>; el primero es el estudio PROMISE, este fue un estudio fase 3 randomizado, el cual se realizó en 16 países e incluyó 281 pacientes mujeres premenopáusicas con cáncer de mama EC I a III, las cuales recibieron quimioterapia neoadyuvante o adyuvante, se dividieron en dos grupos el control que solo recibió quimioterapia y el grupo experimental que recibió quimioterapia asociado a triptorelina 3,75 mg cada 4 semanas durante la quimioterapia. El objetivo a medir fue la menopausia precoz y fue definida como la no interrupción de actividad menstrual y niveles premenopáusicos luego del primer curso de quimioterapia. Los resultados mostraron que luego de 12 meses de haber culminado la quimioterapia, la tasa de menopausia precoz en el grupo control fue de 25,9% mientras que en grupo que recibió triptorelina fue de 8,9% (IC 95%, -26% a 7,9%,  $p < 0,001$ ) y un OR de 0,298 (IC 95%, 0,14 a 0,59;  $p < 0,001$ ).<sup>10</sup>

Por su parte, en el estudio POEMS se evaluaron 257 mujeres premenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama con receptores de hormona negativos, que recibieron tratamiento con quimioterapia, el objetivo principal fue determinar la tasa de falla ovárica a los dos años de inicio de tratamiento y esta se definió como la ausencia de menstruación en los primeros 6 meses pos tratamiento y los niveles de hormonas (FSH) en rangos de pos menopausia, también se evaluaron la presencia de embarazo, la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global. Los resultados mostraron que la tasa de falla ovárica en el grupo que recibió goserelin asociada al tratamiento fue de 8% y en el grupo que recibió solo quimioterapia fue de 22% (OR 0,3, IC 95% 0,09 a 0,97,  $p 0,04$ ), si bien esto no fue significativo se atribuyó a la pérdida de datos durante el estudio, por otro lado se vio que la tasa de embarazo en el grupo que recibió goserelin fue de 21% vs 11% en el grupo de solo quimioterapia ( $p 0,03$ ) además de un incremento en la sobrevida libre de progresión ( $p 0,04$ ) y sobrevida global ( $p 0,05$ ).<sup>11</sup>

Asimismo se cuenta con un metanálisis que incluyó 12 estudios randomizados, con un total de 1231 mujeres con cáncer de mama para evaluar la eficacia de la supresión ovárica con agonistas de la hormona luteinizante (LHRHa) en la prevención de la falla ovárica inducida por la quimioterapia; se encontró que existe una disminución significativa de la falla ovárica (OR 0,36, 95% IC: 0,23-0,57,  $p < 0,001$ ) con una tasa de heterogeneidad (I<sup>2</sup> 47,1%,  $p 0,026$ ) y en los 5 estudios que reportaron tasa de embarazo se vio un incremento de estos en el grupo que recibió LHRHa (OR 1,83, 95% IC 1,02-3,28,  $p 0,041$ ).<sup>12</sup>

Sin embargo, en la gran mayoría de guías clínicas, incluida la guía de fertilidad de ASCO, se concluye que este no debe considerarse como un método efectivo para preservar la fertilidad, por lo que el método de elección para preservar la fertilidad continuó siendo la criopreservación y sólo se debe

reservar su uso para casos en donde no se haya podría realizarlos.<sup>5,6,13</sup>

### **SEGURIDAD DEL EMBARAZO Y RIESGO DE RECURRENCIA DE CÁNCER DE MAMA**

Debido al tratamiento de cáncer de mama, muchas pacientes deciden retrasar la maternidad. Esto ha provocado múltiples interrogantes sobre la fertilidad y si el embarazo podría alterar el riesgo de recurrencia de enfermedad luego de completar tratamiento adyuvante. Múltiples estudios nos muestran que del 40 – 50% de mujeres con antecedente de cáncer de mama pueden desear tener un embarazo posterior. Sin embargo, solo del 4 al 7% lograron concretarlo.<sup>14,15</sup> Los datos recientes indican que aquellas mujeres que quedaron embarazadas después del cáncer de mama no tuvieron un peor pronóstico.<sup>16</sup>

Estudios actuales, como el realizado por Luo M, et al en el 2014, donde incluyeron 5 meta análisis, se compararon 554 pacientes que quedaron embarazadas posterior a tratamiento quirúrgico para cáncer de mama con un grupo control de 2354 pacientes. Demostró que el embarazo posterior al tratamiento quirúrgico para cáncer de mama tuvo un efecto beneficioso significativo sobre la SG (PRR: 0,78, IC del 95%, 0,65 – 0,95). El resultado de SLP favoreció a las pacientes en el grupo de embarazo (PRR 0,87, IC del 95%, 0,71 – 1,08).<sup>17</sup>

Así mismo, Azim Jr, realizó un meta análisis en el 2013, donde compararon a pacientes que quedaron embarazadas luego del diagnóstico de cáncer de mama frente a las que no lo estaban. Se evaluaron a 333 pacientes embarazadas vs. 874 no lo estaban. Las pacientes que quedaron embarazadas eran más jóvenes (edad media fue de 31 años vs. 34 años,  $P < 0.001$ ) y con una mayor probabilidad de ser sometidas a cirugía conservadora de la mama (50% vs. 42%,  $P = 0.02$ ). Un total de 686 tenían enfermedad con receptores estrogénicos (RE) positivos (94 y 492 en los grupos de embarazadas y no embarazadas, respectivamente). No hubo diferencias en la SLP entre pacientes embarazadas y no embarazadas con RE positivo (HR= 0.91; IC del 95%, 0.67 al 1.24,  $P= 0.55$ ) o el RE negativo (HR= 0.75, IC del 95%, 0.51 al 1.08,  $P= 0.12$ ). Se observó que el grupo de embarazadas tuvo mejor SG (HR= 0.72; IC del 95%, 0.54 a 0.97,  $P= 0.03$ ). El resultado del embarazo y el intervalo de cáncer mama hasta embarazo no parecen afectar el riesgo de recaída. No se evidenció influencia del estado del receptor estrógeno en la SLP para tumores RE positivos, RE negativos o ambos.<sup>14,18</sup>

Por otro lado, en otro estudio se evaluó a 115 mujeres con cáncer de mama, a las cuales se les realizó un seguimiento de 6 años. De estas, 18 quedaron embarazadas (tiempo medio entre el diagnóstico y el primer embarazo 44,5 meses). Dentro de los resultados, no se observaron diferencias significativas en los factores pronósticos entre mujeres embarazadas y no embarazadas. Las mujeres embarazadas mostraron una menor frecuencia de RE positivos (41%) que las no embarazadas (64%) ( $P= 0.06$ ). A los 5 años de

seguimiento, el 100% de las mujeres y el 80% en el grupo de no embarazadas estaban vivas. El porcentaje de mujeres libre de enfermedad fue 94% y 64%, respectivamente ( $P= 0.009$ ). El embarazo después del cáncer de mama no solo afectó negativamente al pronóstico de la neoplasia, sino que también puede tener efecto protector.<sup>19</sup>

Entre tanto, el estudio de Cooper y Butterfield informó una supervivencia del 75% a cinco años en mujeres que habían quedado embarazadas después del cáncer de mama vs 50% en grupo control. Finalmente, Ariel y Kempner, reportaron una tasa de supervivencia a cinco años en 77% de mujeres embarazadas posteriormente sin afectación ganglionar (vs. 70% en las que no se embarazaron posteriormente) y 56% (vs. 53%) en aquellas con afectación ganglionar.<sup>20</sup>

Al momento, se encuentra realizándose el estudio POSITIVE TRIAL iniciado en 2018. El cual reclutó paciente jóvenes con cáncer de mama temprano hormonossensible que desean un embarazo, las cuales interrumpieron la Terapia Endocrina (TE) por hasta 2 años para intentarlo. Posteriormente, se reanuda la TE tan pronto finalice el intento de embarazo/parto, completando los 5 – 10 años previstos de TE. Con seguimiento de 500 pacientes con una mediana de seguimiento de 3 años, evaluará el riesgo de recaída de cáncer de mama asociado a la interrupción de la TE para permitir el embarazo, evaluar la tasa de éxito del embarazo y el resultado de la descendencia. Con esta investigación se responderán importantes interrogantes, como el intervalo ideal de interrupción TE y embarazo, cuándo se considera seguro interrumpir la TE y el impacto de diferentes TE en la fertilidad.<sup>21</sup>

Se tiene en suposición que la recurrencia del cáncer de mama puede ser estimulada por el aumento de los niveles de hormonas relacionadas con el embarazo que, por consecuencia, disminuye la tasa de supervivencia.<sup>22</sup> En contraste con un meta análisis previo<sup>14</sup>, se demostró mejoría significativa en la supervivencia general en las mujeres que quedaron embarazadas después del tratamiento con cáncer de mama en comparación con mujeres sin embarazo posterior. Este fenómeno fue llamado "Efecto de madre sana" (healthy mother effect), descrito por primera vez en 1994 por Sankila et al.

Se ha reportado en la mayoría de estudios que el ERb actúa como modulador negativo de Era indicando un buen pronóstico. Inclusive en cáncer de mama triple negativo, que no expresan ERa, PR y HER2, pero pueden expresar ERb, los agonista de ERb reducen la invasividad y la progresión tumoral. Por lo tanto, la expresión de ERb en el seno puede influir en el crecimiento de cáncer de mama durante el embarazo. Se menciona que la expresión de HCG en cáncer de mama, reduce la proliferación y progresión tumoral. Este efecto antiproliferativo ha sido confirmado en células de cáncer de mama en estudios experimentales. Por esto, se discute que HCG es un agente quimiopreventivo natural.<sup>23</sup>

Adicionalmente de los efectos inmunológicos y hormonales, se evidenciaron unas células

placentarias especiales y se menciona al tejido extraembrionario, potencialmente útiles para inducir apoptosis en células cancerosas. Por ejemplo, las células epiteliales amnióticas humanas (hAM), inducen apoptosis en células cancerosas y efectos anti angiogénicos. De hecho, las células HAM expresan trombospondina-1, endostatina y sulfato de heparina. Además, inhibidores tisulares de metaloproteasas (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 y TIMP-4), con un posible efecto anti angiogénico se han detectado en la membrana amniótica. Por lo tanto, la aplicación de células epiteliales amnióticas ha sido considerada como estrategias terapéuticas antitumorales. Otro estudio reveló inhibición del crecimiento tumoral y la metástasis mediante aplicación de extractos placentarios en cultivo celular y modelos de ratón. Además, alta expresión KISS-1, un gen supresor de metástasis humana, encontrado en el tejido placentario.<sup>23</sup>

### **SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DE FERTILIDAD Y CÁNCER DE MAMA**

Como hemos visto, las TRA que incluyen la criopreservación son los de elección para poder preservar la fertilidad en pacientes con cáncer de mama; sin embargo existen aún muchas dudas sobre la seguridad de estos procedimientos incluso en población no oncológica, debido a que el uso de terapia hormonal se ha relacionado con el riesgo de contraer cáncer de mama, sobre esto la evidencia aún es muy incierta.

Se ha realizado un metanálisis de 25 estudios desde enero 2000 a marzo 2016, obteniendo resultados contradictorios, de los estudios analizados dos muestran un incremento significativo del riesgo de contraer cáncer de mama en pacientes sometidas a tratamiento de fertilidad mientras que otros dos mostraron una disminución del riesgo, el resto de estudios no mostró una asociación de este al cáncer de mama (RR=0,96; IC 95%: 0,81-1,14) en estudios de cohortes y en los estudios de tipo casos y controles (OR=0,94; IC 95% 0,81-1,10); por lo que se concluye que el tratamiento de fertilidad no es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama.<sup>24</sup>

Otra revisión sistemática más reciente, evaluó 20 estudios tipo cohorte, los cuales estudiaban la asociación de los tratamientos hormonales de fertilidad con el desarrollo de cáncer de mama. Se incluyó un total de 207 914 mujeres que fueron expuestas a tratamiento hormonal de fertilidad, se demostró que no hubo incremento del riesgo de cáncer de mama (SRR 1,05, IC 95%: 0,96-1,14) pero si se evidencio una heterogeneidad significativa entre los estudios (I<sup>2</sup> 59 %; p 0,001). En el análisis por subgrupos, sólo en el subgrupo que tuvieron protocolos diferentes de la fertilización in vitro (FIV) se encontró un incremento del riesgo (SRR1,26; 95% IC 1,06-1,5), sin embargo, estos estudios se realizaron antes de 1980; por lo que el metanálisis concluye que no existe una asociación entre los tratamientos de fertilidad y el riesgo de cáncer de mama.<sup>25</sup>

Por otro lado un estudio realizado en Israel, se evaluaron 5788 mujeres que fueron sometidas a tratamiento de fertilidad, con un seguimiento de 120895 mujeres año, se detectaron 131 casos de cáncer de mama, encontrando un mayor riesgo de cáncer de mama en pacientes expuestas a citrato de clomifeno (OR = 2,7; IC 95% 1,3-5,7) sin embargo en el análisis en general no se demostró un mayor riesgo.<sup>26</sup> Con todo ello, si bien es cierto no existe evidencia de un incremento del riesgo de contraer cáncer de mama por el tratamiento de fertilidad, son necesarios mayores estudios con rigurosidad metodológica que nos permitan corroborar la información obtenida hasta el momento.<sup>27</sup>

En el caso de población oncológica, es decir pacientes sobrevivientes al cáncer de mama, las cuales deseen ser sometidas a tratamientos de fertilidad la evidencia es aún más escasa.

Un estudio ha demostrado la seguridad de los tratamientos de fertilidad en mujeres que han recibido tratamiento para el cáncer de mama, es un estudio multicéntrico retrospectivo, que incluye 198 pacientes que salieron embarazadas después de haber culminado el tratamiento del cáncer de mama, 25 mujeres fueron sometidas a tratamiento de fertilidad, resultando un total de 34 embarazos. Se realizaron 37 ciclos de tratamiento de fertilidad: 13 donaciones de ovocitos, 13 estimulaciones ováricas para fertilización in vitro (FIV) y 11 ovulaciones inducidas. No se evidenciaron diferencias significativas con respecto a las características tumorales de ambos grupos, salvo en el grado histológico, el grupo que fue sometida a tratamiento de fertilidad tuvo menos tumores de grado 3 (36% vs 59%, p 0,033); se realizó una mediana de seguimiento de 50 meses, no se observó diferencia significativa en el seguimiento del cáncer de mama: recurrencia local, recurrencia a distancia, cáncer de mama contralateral, segundo primario y muerte (p 0,54).<sup>28</sup>

Otro estudio retrospectivo realizado en Suecia, que incluyó 37 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama y que quedaron embarazadas por técnicas de fertilidad asistida, 29 después de haber culminado el tratamiento y 8 previo al inicio del mismo y se comparó con el grupo de embarazo espontáneo (N 823), con una mediana de seguimiento de 10,3 años (DS 4,2) para el grupo de tratamiento de fertilidad y 10,7 (DS 4,4) para el grupo control, no se encontraron recurrencias en el grupo de FIV mientras que en el grupo control la tasa de recurrencia fue de 24,8%, sin embargo debido a la escasa muestra del grupo de FIV no se puede extrapolar los resultados.<sup>29</sup>

Ante la evidencia mostrada, se puede concluir que los tratamientos de fertilidad asistida son seguros en pacientes con cáncer de mama, sin embargo existen protocolos dentro del mismo que ayudan aún más a disminuir el riesgo y lo hacen más seguros.<sup>30</sup>

### **TÉCNICAS DE FERTILIDAD ASISTIDA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA**

La infertilidad asociada al cáncer de mama se debe a una gonadotoxicidad secundaria al tratamiento, por lo que la técnica de reproducción asistida (TRA) sugerida es la criopreservación de ovocitos, embriones o tejido ovárico. En el caso de la criopreservación de ovocitos o embriones, lo primero es disponer un número elevado de ovocitos, el cual se obtiene mediante la estimulación hormonal controlada de los ovarios, lo que se busca con ello es bloquear los mecanismos de control del ciclo ovárico, estimular el desarrollo de varios folículos ováricos y producir la maduración hormonal final de los ovocitos contenidos en ellos.<sup>31,32</sup>

La obtención de los ovocitos maduros se realiza cuando se ha alcanzado el crecimiento folicular deseado, el cual se determina mediante control ecográfico y finalmente los ovocitos se extraen mediante punción del ovario, alrededor de 36 horas después; posterior a ello se realiza la criopreservación, que puede ser por vitrificación o congelamiento progresivo.<sup>31,32</sup>

Lo primero que se debe establecer en un paciente con cáncer de mama, es el momento en el que se realizará el tratamiento de fertilidad asistida, esta se puede realizar al diagnóstico, es decir previo al inicio del tratamiento o al finalizar el mismo; cada uno de ellos tiene sus ventajas y desventajas.<sup>2,5,6</sup>

Uno de los aspectos a considerar es que la tasa de amenorrea inducida por quimioterapia es de 20 - 70% en mujeres menores de 40 años, en el caso de las pacientes con cáncer de mama son las más afectadas, en donde se ve una disminución de hasta 67% en la posibilidad de quedar embarazada; adicionalmente las pacientes con cáncer de mama con receptor de estrógeno (RE) positivo deben de usar terapia hormonal por un periodo de 5 a 10 años, y el embarazo está contraindicado durante el tratamiento por los efectos teratogénicos. Esto constituye uno de los principales motivos a favor de que si se tiene deseo genésico, se realice un tratamiento de fertilidad previo al inicio del tratamiento oncológico.<sup>2,5,6</sup>

Por otro lado, como hemos visto previamente, la duración del procedimiento puede retardar el inicio del tratamiento oncológico e influir en el pronóstico de la paciente, para ello se han adaptado los protocolos con la finalidad de reducir el tiempo.<sup>5</sup> Existen diversos protocolos; la gran mayoría de ellos incluye la estimulación ovárica, en el caso de las pacientes con antecedente de cáncer de mama se ha estipulado como estándar la estimulación ovárica controlada (EOC)<sup>30</sup>, usualmente se inicia en fase folicular lo que retrasaba el procedimiento, en la actualidad se ha optado por mecanismos que inducen luteolisis, esto permite iniciar la estimulación en cualquier momento del ciclo menstrual, reduciendo el tiempo de inicio, sin embargo aún se requiere al menos dos semanas de tratamiento, estudios preliminares de estos muestran resultados favorables en términos de recolección de ovocitos y tasa de maduración.<sup>5,6</sup>

Con respecto a la estimulación ovárica controlada (EOC), el tiempo de exposición a altas dosis de estrógeno durante el mismo, es otro factor importante en términos de seguridad, por este motivo los protocolos para pacientes oncológicas se han modificado e incluyen dos agentes para disminuir las altas concentraciones de estradiol<sup>5</sup>, el primero de ellos los inhibidores de aromatasas, los cuales bloquean la conversión catalítica de androstendiona a estrona y testosterona a estradiol y el segundo los moduladores selectivos del receptor de estrógeno, que se unen al receptor de estrógenos, induciendo un cambio conformacional y facilitando o suprimiendo la transcripción de genes diana.<sup>5,6,33</sup>

Existen estudios tanto con letrozol<sup>34</sup> y con tamoxifeno<sup>35</sup> que han demostrado que no hay disminución en la calidad de los ovocitos o embriones colectados con el uso de estos medicamentos y las tasa de embarazo han sido similares en pacientes no oncológicos.

Con respecto a la seguridad del procedimiento, una revisión sistemática del año 2017, se incluyeron 12 estudios que compararon el pico de estradiol en pacientes que usaron EOC asociado a letrozol, 4 estudios evaluaron el rendimiento de los ovocitos extraídos mediante EOC asociado a tamoxifeno y 1 estudio que evaluaba ambos medicamentos; un total de 1516 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama, de las cuales 991 fueron sometidas a tratamiento de fertilidad y 525 formaron parte del grupo control, se realizó una mediana de seguimiento de 5 años en el grupo de EOC (DS 2,1) y de 6.9 años para el grupo control (DS 3,6), no se evidenció diferencia significativa en la SLP en el grupo de estudios con letrozol (HR 0,77, IC 95%: 0,28-2.13 p 0,61) y tamoxifeno (HR 1,5, IC 95%: 0.29 -7,4); además se evidencia una disminución de la concentración de estradiol, aunque no es marcada, al administrar estos medicamentos y a su vez una disminución del rendimiento total medido por la cantidad de ovocitos maduros obtenidos.<sup>33</sup>

Por lo tanto, los pacientes con cáncer tienen una menor respuesta a la EOC, por ello para poder incrementar la tasa de rendimiento, se ha propuesto realizar dos ciclos de estimulación ovárica consecutiva, sin embargo, no se recomienda más de 4 a 6 ciclos.<sup>5</sup>

Una de las principales complicaciones de la EOC, es el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), esta se da principalmente en pacientes jóvenes con adecuada reserva ovárica, con el objetivo de prevenirlo, se recomienda evitar la gonadotropina coriónica humana (HCG) para desencadenar la maduración folicular final y reemplazarla por un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o un agonista de la hormona liberadora luteinizante (LHRH).<sup>5,6,31</sup>

Existen estudios recientes que buscan evitar la EOC, mediante la criopreservación de ovocitos inmaduros in vitro, los cuales serán colectados sin estimulación hormonal o con estimulación corta durante 3 a 5 días, estos serán criopreservados

de Cochrane, la vitrificación mostró mayor tasa de embarazo que la congelación lenta (RR 3,86, 95% IC 1,63-9,11) y mejores resultados en términos de supervivencia del ovocito, tasa de fertilización y calidad de embrión.<sup>37</sup> No se reportó diferencia en la tasa de nacidos vivos, por lo que actualmente viene a ser uno de los métodos más aplicados.

Por otro lado, se vienen desarrollando nuevas técnicas de fertilidad asistida, como la Criopreservación de tejido ovárico, que ha demostrado ser un tratamiento efectivo, consiste en preservar el tejido ovárico previo al inicio de tratamiento, ser criopreservado y luego reimplantado entre a 3 o 6 meses después de haber culminado el tratamiento. Una de las principales ventajas es el corto tiempo que requiere, la extracción del tejido se realiza por cirugía laparoscópica o durante una cirugía oncológica, puede ser efectuada en cualquier etapa del ciclo menstrual y no requiere estimulación ovárica. También se puede aplicar en pacientes que han recibido recientemente tratamiento con quimioterapia, ya que en ellas la respuesta a la estimulación ovárica es baja, además del riesgo de extraer ovocitos con anomalías genéticas u otros efectos deletéreos. Sin embargo un factor determinante es la edad, por lo que pacientes mayores de 40 años no son buenas candidatas por la poca reserva ovárica que tienen, además del riesgo de reintroducir células neoplásicas en la reimplantación, que es más frecuente en las neoplasias con compromiso ovárico.<sup>5,6,31,38</sup>

## **DIAGNÓSTICO INTERVALO Y CONCEPCIÓN**

No se cuenta con justificación o evidencias que definan el intervalo ideal a esperar entre el final del tratamiento contra el cáncer y la concepción. Se sabe que el cáncer de mama estrógeno negativo, la mayoría de las recidivas a distancia ocurren de 2 a 3 meses después del diagnóstico, y 95% en 5 años.<sup>20</sup> Por lo general, se recomienda evitar el embarazo dentro de 2 a 3 años desde el diagnóstico en caso de alto riesgo de recaída temprana.<sup>16</sup> Por otro lado, en pacientes con enfermedad positiva a estrógenos, el 50% de recaídas ocurren en primeros 5 años y 50% posteriormente. Dar la indicación de disminuir la duración del tamoxifeno por debajo de 5 años puede ser perjudicial, por lo que debería evaluarse cuidadosamente. Se sabe que el tamoxifeno tiene efecto teratógenos, y la mejor opción es esperar hasta el final del tratamiento antes de quedar embarazada, con un intervalo libre de tamoxifeno de al menos 3 meses. Suspender el tamoxifeno después de 2 o 3 años, reduce el beneficio de prevenir recaídas en un 50%.<sup>20</sup> En casos únicos, el tiempo podría ser personalizado teniendo en cuenta la edad del paciente, el riesgo de recaída, tratamientos previos y necesidad de terapia hormonal adyuvante.<sup>16</sup>

La descendencia de aquellas pacientes que quedaron embarazadas posterior a la culminación del tratamiento con quimioterapia, no demostró

efectos adversos ni anomalías congénitas. En un estudio Danés, no hubo mayor riesgo de parte prematuro, bajo peso al nacer, muerte fetal y anomalías congénitas en un total de 216 recién nacidos de mujeres previamente tratadas. Dalberg et al, informó sobre un mayor riesgo de ajustado a edad de parto pretérmino < 32 sem (RR por edad gestacional < 32 semanas: 3,20, IC 95%, 1,70 – 6,03), bajo peso al nacer (RR por bajo peso al nacer < 1500g: 2,86, IC 95%, 1,41 – 5,78) y malformaciones (RR: 1,68, IC 95%, 1,11 – 2,54). Las principales malformaciones observadas fueron defectos cardíacos, renal y/o ureteral, defectos de agenesia, testículos no descendidos en recién nacidos a término, malformaciones de extremidades no especificadas, malformaciones del oído, malformaciones de la piel, hidrocefalia congénita y orofacial. Solo 1 de cada 331 bebés tenía un cromosoma anómalo (trisomía 21).<sup>20</sup>

Otro estudio Danés analizó a 465 embarazos en 371 pacientes con cáncer de mama, todos concebidos luego del diagnóstico. El embarazo a término luego del tratamiento de cáncer de mama estuvo asociado a bajo riesgo de mortalidad (RR: 0,73). Los abortos espontáneos y los abortos inducidos no tuvieron impacto en la supervivencia. Resultados similares se observaron en un reporte de análisis poblacional de Ives et al, donde incluyeron a 62 pacientes con cáncer de mama que quedaron embarazadas posterior al diagnóstico. Se asoció con una supervivencia general significativamente mejorada. Además, en otro estudio de Largilier et al, donde analizaron 118 casos de embarazos posteriores al tratamiento de cáncer de mama, demostró que el embarazo resulta en un 77% de disminución de muerte para paciente de bajo riesgo, riesgo anual de recaída se mantuvo baja.<sup>22</sup>

Se requiere de un seguimiento más largo y más estudios son necesarios antes de sacar conclusiones.<sup>16</sup>

No hay evidencia de que la lactancia materna afecte el riesgo de recurrencia o aparición de cáncer en el segundo seno. Después del nacimiento, esta puede ser posible, aunque la irradiación y cirugía previa generalmente hace que sea imposible la lactancia.<sup>20,22</sup> Se indica que la radioterapia conduce a atrofia lobular, peri lobar y fibrosis periductal, así como estenosis de los conductos galactóforos. La disminución de la elasticidad del pezón causa dificultades para el prendimiento del bebe y adecuada succión. Inclusive, si la lactancia fuese posible, la producción de leche está disminuida en la mayoría de pacientes.

Caso contrario con el seno contralateral tratado, donde se evidencia una lactancia exitosa. Se concluye que la lactancia materna posterior al cáncer de mama no lleva ningún riesgo para la salud del niño.<sup>22</sup>

## **CONCLUSIONES**

Existen diferentes tipos de tratamientos para el cáncer de mama hormonosensible, los cuales

incluyen quimioterapia y tratamiento antihormonal. Estos presentan un efecto negativo en la función ovárica y producción de ovocitos, lo cual no se evidenció alteración con el uso de inmunoterapia.

La Sociedad Americana de Oncología Clínica recomienda que las mujeres que deseen preservar la fertilidad, se sometan a la criopreservación de ovocitos, embriones o tejido ovárico previo al inicio del tratamiento.

El proceso total puede extenderse hasta unas 6 semanas, por lo que muchas veces existe una demora en el inicio del tratamiento oncológico, que puede afectar el pronóstico de la paciente y que se convierte en una disyuntiva para el médico oncólogo

Los datos recientes indican que aquellas mujeres que quedaron embarazadas después del cáncer de mama no tuvieron un peor pronóstico. Se observó que en múltiples estudios de investigación los resultados no fueron negativos con respecto a la recurrencia de enfermedad. Al momento se encuentra realizándose estudio POSITIVE TRIAL, el cual evaluará el riesgo de recaída de cáncer de mama asociado a la interrupción de la TE para permitir el embarazo, evaluar la tasa de éxito del embarazo y el resultado de la descendencia, pendiente resultados definitivos.

Los tratamientos de fertilidad asistida son seguros en pacientes con cáncer de mama, sin embargo existen protocolos dentro del mismo que ayudan aún más a disminuir el riesgo y lo hacen más seguros.

La infertilidad asociada al cáncer de mama se debe a una gonadotoxicidad secundaria al tratamiento, por lo que la técnica de reproducción asistida (TRA) sugerida es la criopreservación de ovocitos, embriones o tejido ovárico.

Como se vió previamente, la duración del procedimiento puede retrasar el inicio del tratamiento oncológico e influir en el pronóstico de la paciente, se han adaptado protocolos con la finalidad de reducir el tiempo de los procedimientos de fertilidad. Existen diversos protocolos; la gran mayoría de ellos incluye la estimulación ovárica, en el caso de las pacientes con antecedente de cáncer de mama se ha estipulado como estándar la estimulación ovárica controlada (EOC).

Existen estudios tanto con letrozol y con tamoxifeno que han demostrado que no hay disminución en la calidad de los ovocitos o embriones colectados con el uso de estos medicamentos y las tasa de embarazo han sido similares en pacientes no oncológicos.

Se recomienda evitar el embarazo dentro de 2 a 3 años desde el diagnóstico en caso de alto riesgo de recaída temprana. Ante tanta controversia, requiere de un seguimiento más largo y más estudios antes de sacar conclusiones

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gradishar W, Anderson B, Abraham J ,editors. Breast cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology. 2019 March 14.
2. Ronn R and Holzer H. Breast Cáncer and fertility: an update. Supportive and palliative Care. 2015; 9 (3).
3. Litton J. Breast cáncer and fertility. Current Treatment Options in Oncology. 2012; 13:137–145
4. Shapira M, Raanani H and Meirou D. IVF for fertility preservation in breast cancer patients—efficacy and safety issues. J Assist Reprod Genet. 2015; 32:1171–1178.
5. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio M, Andersen C, Azim H and cols. Cáncer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. BMC Medicine. 2016; 14 (1).
6. Oktay K, Harvey B, Partridge A, Quinn G, Reinecke J, Taylor H and cols. Fertility PReservation in PAatients with Cáncer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2018; 36(19).
7. Lambertini M, Goldrat O, Ferreira A, Dechene J Azim H and cols. REproductive potential and performance of fertility preservation strategies in BRCA mutated breast cáncer patients. Annals of Oncology. 2018; 29 (1).
8. Lee D, Park Y, Lee J and Choi D. Prediction of ovarian function recovery in young breast cáncer patients after protection with gonadotropin realising hormone agonist during chemotherapy. Breast Cáncer Research and Treatment. 2018; 13 (1)
9. Zhang Y, Ji Y, Li J, Wu S, Jia X and cols. Sequential versus simultaneous use of chemotherapy and gonadotropin□releasing hormone agonist (GnRHa) among estrogen receptor (ER)□positive premenopausal breast cancer patients: effects on ovarian function, disease□free survival, and overall survival. Breast Cancer Research and Treatment. 2018; 13 (2)
10. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N and cols. Effect of the Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Triptorelin on the Occurrence of Chemotherapy-Induced Early Menopause in Premenopausal Women With Breast Cáncer. A Randomized Trial. JAMA. 2011; 306 (3)
11. Moore H, Unger J, Phillips K, Boyle F and cols. Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. N Engl J Med.2015; 372(10): 923–932.
12. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, Peccatori F, Azim H and cols. Ovarian suppression using luteinizing ovarian releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. Annals of Oncology. 2015; 26 (12)
13. Chien A, Chambers J, Mcauley F, Kaplan T, Letourneau J and cols. Fertility preservation with ovarian stimulation and time to treatment in women with stage II–III breast cancer receiving neoadjuvant therapy. Breast Cancer Res Treat. 2017; 5 (13).
14. Azim HA, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L, et al. Prognostic Impact of Pregnancy After Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status: A Multicenter Retrospective Study. J Clin Oncol. 19 de noviembre de 2012;31(1):73-9.
15. Azim HA, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. enero de 2011;47(1):74-83.

16. Del Pup L, Salvagno F, Guido M, Giorda G, Vucetich A, Schettini S, et al. Fertility and Pregnancy after breast cancer treatment: evidence-based answers to the main questions that patient ask. *World Cancer Research Journal*. 1(4):e413.
17. Luo M, Zeng J, Li F, He L, Li T. Safety of pregnancy after surgical treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. octubre de 2014;24(8):1366-72.
18. Theriault RL, Litton JK. Pregnancy During or After Breast Cancer Diagnosis: What Do We Know and What Do We Need to Know? *J Clin Oncol*. 3 de junio de 2013;31(20):2521-2.
19. Córdoba O, Bellet M, Vidal X, Cortés J, Llurba E, Rubio IT, et al. Pregnancy after treatment of breast cancer in young women does not adversely affect the prognosis. *Breast Edinb Scotl*. junio de 2012;21(3):272-5.
20. Chabbert-Buffet N, Uzan C, Gligorov J, Delaloge S, Rouzier R, Uzan S. Pregnancy after breast cancer: A need for global patient care, starting before adjuvant therapy. *Surg Oncol*. marzo de 2010;19(1):e47-55.
21. Pagani O, Partridge AH, Peccatori F, Azim HA, Colleoni M, Saura C, et al. Abstract OT1-01-06: POSITIVE: A study evaluating Pregnancy, disease outcome and safety of interrupting endocrine therapy for premenopausal women with endocrine responsive breast cancer who desire pregnancy (IBCSG 48-14/BIG 8-13). *Cancer Res*. 15 de febrero de 2019;79(4 Supplement):OT1-01-06-OT1-01-6.
22. Lawrenz B, Banys M, Henes M, Neunhoffer E, Grischke E-M, Fehm T. Pregnancy after breast cancer: case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. abril de 2011;283(4):837-43.
23. Froehlich K, Schmidt A, Heger JI, Al-Kawani B, Aberl CA, Jeschke U, et al. Breast cancer, placenta and pregnancy. *Eur J Cancer*. 1 de julio de 2019;115:68-78.
24. Gabriele V, Benabu JC, Ohl J, Youssef CA, Mathelin C. Does fertility treatment increase the risk of breast cancer? Current knowledge and meta analysis. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2017;45(5):299-308.
25. Gennari A, Costa M, Puntoni M, Paleari L and cols. Breast cancer incidence after hormonal treatments for infertility: systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 150: 405-13.
26. Lerner L, Keinan L, Blumstein T, Boyko V and cols. Infertility, ovulation induction treatments and the incidence of breast cancer- a historical prospective cohort of Israeli women. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 ;100:201-212.
27. Lo Russo G, Spinelli G, Tomao S and cols. Breast cancer risk after exposure to fertility drugs. *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2013;13(2): 149-157.
28. Goldrat O, Kroman N, PEccatori F, Cordoba O, Pistilli B and cols. PRegnancy following breast cáncer using assisted reproduction and its effect on long term outcome. *European Journal of Cáncer*. 2015; 51: 1490-1496.
29. Rosenberg E, Fredriksson A, Einbeigi Z, Bergh C and Strandell A. No increased risk of relapse of breast cancer for women who give birth after assisted conception. *Human Reproduction Open*. 2019; 1(7).
30. Cavagna F, Pontes A, Cavagna M, Dzik A, Donadio N and cols. Specific protocols of controlled ovarian stimulation for oocyte cryopreservation in breast cancer patients. *Current Oncology*. 2018; 25 (6).
31. Saber más sobre Fertilidad y Reproducción Asistida. *Sociedad Española de Fertilidad*. 2012.
32. Farquhar C and Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; 8.
33. Rodgers R, Reid G, Koch J, Deans R, Ledger W and cols. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer:a systematic review. *Human Reproduction*. 2017; 32(5): 1033-1045
34. Revelli A, Porcu E, Levi Setti PE, DElle P, Merlo DF, Anserini P. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor positive breast cáncer? *Gynecol Endocrinol*. 2013; 29 (11): 993-6
35. Meiorow D, Raanani H, Marman E, PALuch Shimon S, Shapira M, Cohen Y et al. Tamoxifen co administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cáncer patients increases the safety of infertility preservation treatment strategies. *Fertil Steril*. 2014; 102 (2): 488-95.
36. Gook DA, Edgar DH. Human oocyte cryopreservation. *Hum REprod Update*. 2007; 13 (6): 591-605.
37. Glujovsky D, Riestra B, Sueldo C, Fiszbajn G, Repping S, Nodar F, et al. Vitrification versus slow freezing for women undergoing oocyte cryopreservation. *Cochrane Database Syst REV*. 2014; 9.
38. Shah, N.M., Scott, D.M., Kandagatla, P. et al. Young Women with Breast Cancer: Fertility Preservation Options and Management of Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26: 1214-1224.

#### 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/>

## Neoadyuvancia en cáncer de vejiga y cáncer urotelial de tracto superior

Neoadjuvant treatment in bladder cancer and upper tract urothelial cancer

Patricia Rioja<sup>1</sup>, Guillermo Valencia<sup>1</sup>, Zaida Morante<sup>1,2</sup>, Roberto Paz-Manrique<sup>2</sup>, Hugo Fuentes<sup>1</sup>, Silvia Neciosup<sup>1</sup>

1, Departamento de Oncología Médica – Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

2, Dirección Científica y Académica, Oncosalud – AUNA

### RESUMEN

El espectro clínico del cáncer de vejiga se divide en 3 escenarios de diferente pronóstico, manejo y tratamiento (no músculo invasivo, músculo invasivo y metastásico). Dentro de ellos, se ha observado el claro beneficio de la quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino en cáncer de vejiga músculo invasivo (MIBC) EC II o III-A, tanto en sobrevida libre de progresión y sobrevida global, siendo actualmente considerada el estándar de tratamiento en este escenario. Similar resultado se observa en el tratamiento del cáncer urotelial de tracto superior (UTUC). Esta revisión se centra en el tratamiento neoadyuvante del MIBC y UTUC, incluyendo las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica internacionales, así como el uso de nuevos agentes terapéuticos (inhibidores de puntos de control) y la investigación de potenciales biomarcadores predictivos de respuesta a inmunoterapia.

**Palabras clave:** *cáncer de vejiga músculo invasivo, cáncer urotelial del tracto superior, neoadyuvancia, quimioterapia, inmunoterapia, biomarcadores.*

### ABSTRACT

The clinical spectrum of bladder cancer is divided into 3 scenarios of different prognosis, management and treatment (non-muscle invasive, muscle invasive and metastatic). Among them, the clear benefit of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy has been observed in muscle-invasive bladder cancer (MIBC) EC II or III-A, both in progression-free survival and overall survival, being currently considered the standard of treatment in this stage. A similar result is observed in the treatment of upper tract urothelial cancer (UTUC). This review focuses on the neoadjuvant treatment of MIBC and UTUC, including the current recommendations of international clinical practice guidelines, as well as the use of new therapeutic agents (checkpoint inhibitors) and the investigation of potential predictive biomarkers of response to immunotherapy.

**Keywords:** *muscle invasive bladder cancer, upper tract urothelial cancer, neoadjuvant therapy, chemotherapy, immunotherapy, biomarkers.*

### Autor para correspondencia:

Patricia Elizabeth Rioja Viera  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.  
Av. Angamos Este 2520  
Lima 13- Perú  
Teléfono: 511 995174704  
Email: patyriojavi@gmail.com

Recibido el 15 de setiembre de 2020

Aceptado para publicación el 21 de diciembre de 2020

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga, según Globocan 2018, se encuentra en el décimo lugar en frecuencia de cánceres en todo el mundo. Para el año 2018, se estimó una incidencia de 549 000 nuevos casos y aproximadamente 200 000 muertes, con tasas de incidencia y mortalidad de 9,6 y 3,2 por 100 000 en hombres, respectivamente.<sup>1</sup> En Latinoamérica, Globocan estimó para el año 2018 una incidencia de 29 098 nuevos casos y una mortalidad de 11 772 casos. Con respecto al sexo, es más frecuente en varones que mujeres (con una proporción de 4:1 en todo el mundo: incidencia estandarizada por edad de 9,6 en varones y 2,4 en mujeres) y una edad media de 73 años al diagnóstico.<sup>2</sup>

Aproximadamente el 75% de los pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga presentan al diagnóstico enfermedad limitada a la mucosa o submucosa (estado T1a o carcinoma in situ). Es

raramente diagnosticado en pacientes menores que 40 años; sin embargo, estos pacientes se diagnostican con mayor frecuencia en etapas tempranas de la enfermedad, obteniendo mejores resultados de supervivencia a largo plazo y menor riesgo de mortalidad.<sup>3,4</sup>

El síntoma más frecuente de presentación en pacientes con cáncer de vejiga (> 80%) es la hematuria microscópica o macroscópica, que podría estar acompañada por infecciones urinarias u obstrucción del tracto urinario superior, más común en pacientes con enfermedad avanzada. Si se documenta una lesión mediante cistoscopia, el paciente debe ser sometido a una resección transuretral del tumor en la vejiga (TURBT, por sus siglas en inglés) para confirmar el diagnóstico y determinar la extensión de la enfermedad.<sup>5</sup>

En el plan de trabajo se incluyen imágenes para determinar la extensión de enfermedad (ganglionar,

a distancia) que consisten en solicitar tomografía computarizada abdomino-pélvica y resonancia magnética de abdomen.<sup>6</sup>

El tracto urotelial es convencionalmente dividido en el tracto urinario superior (pélvis renal y uréter) y el tracto urinario inferior (vejiga y uretra). Más del 90% de los tumores uroteliales se origina en la vejiga urinaria, el 8% se origina en la pélvis renal, y el 2% restante se origina en el uréter y uretra.<sup>5</sup> El sistema de estadiaje que comúnmente se utiliza en el cáncer de vejiga es el sistema TNM (tumor, node, metastasis) de la AJCC7 y el diagnóstico patológico debe ser de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con una biopsia obtenida durante el TURBT.<sup>7</sup> El subtipo histológico de carcinoma urotelial (células transicionales) compone el 90% de los cánceres de vejiga, y la gran mayoría son carcinomas uroteliales de alto grado.

### Cáncer de vejiga

El espectro clínico del cáncer de vejiga puede ser dividido en 3 escenarios que difieren en el pronóstico, manejo y opciones terapéuticas. El primer escenario corresponde al cáncer de vejiga no músculo invasivo (Ta, T1, and Tis), donde el tratamiento es dirigido a reducir la recurrencia de enfermedad y prevenir la progresión a estadios más avanzados. El segundo corresponde a MIBC (enfermedad  $\geq$  T2). El objetivo en este escenario es determinar si la vejiga requiere ser removida o no, y si puede ser preservada sin comprometer la sobrevida. Además, determinar si la lesión primaria puede ser manejada independientemente o si los pacientes tienen alto riesgo de desarrollar enfermedad a distancia, lo cual requerirá de manejo sistémico. Una estrategia para mejorar dicho resultado es el tratamiento neoadyuvante basado en platinos desde hace unas décadas. El tercer escenario corresponde a la enfermedad metastásica, y el objetivo es prolongar la sobrevida y mantener la calidad de vida.<sup>5</sup>

EL manejo para esta patología es multidisciplinario ya que en las opciones de tratamiento se incluyen la cirugía, radioterapia y la quimioterapia; la sobrevida global (SG) a 5 años disminuye dramáticamente de 50% a 35% en enfermedad in situ o localizada y llegando hasta 7% a 5% en enfermedad con compromiso ganglionar o metastásica.<sup>2</sup>

### Tratamiento primario convencional

El tratamiento con cirugía radical de la vejiga (cistectomía radical), que incluye una cistoprostatectomía en varones y una cistectomía; y comúnmente una histerectomía en mujeres, seguido por una reconstrucción mediante derivación urinaria, es generalmente considerado el estándar de tratamiento en MIBC.<sup>8</sup> Las formas de derivación urinaria incluyen un conducto ileal o dirigir la orina a un depósito urinario interno con drenaje a la pared abdominal o la uretra (neovejiga ortotópica).<sup>5</sup>

Posterior a la cirugía, la quimioterapia adyuvante se ha mantenido como una opción de tratamiento. Basado en la evidencia de un metaanálisis de 9 ensayos clínicos, que incluyó pacientes con MIBC operados que recibieron quimioterapia adyuvante (n=945) y cuyo objetivo fue evaluar el beneficio de quimioterapia basada en cisplatino comparado con cirugía sola. Se obtuvo como resultado, un beneficio en SG (HR 0,77, IC 95%, 0,59-0,99, P=0,049) y en SLP (HR 0,66, IC 95%, 0,45-0,91, P=0,014) en aquellos pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante basada en cisplatino, comparado con cirugía sola. El beneficio en sobrevida libre de progresión (SLP) fue mayor en pacientes con ganglios positivos. En conclusión, se obtuvo un beneficio en SG y SLP en pacientes con MIBC que recibieron quimioterapia adyuvante basada en cisplatino luego de cistectomía radical.<sup>9</sup>

No obstante, algunas guías de práctica clínica consideran que se tiene evidencia insuficiente para el uso rutinario de quimioterapia adyuvante en la práctica diaria, excepto en pacientes seleccionados o definidos como de "alto riesgo" quienes presentan enfermedad extravesical y/o ganglios positivos, que no han recibido quimioterapia neoadyuvante previa y que se podrían beneficiar de tratamiento adyuvante.<sup>5,10</sup> Los pacientes con tumores pT2 o menores y que no tienen compromiso ganglionar o infiltración linfocelular luego de cistectomía son considerados de "bajo riesgo" y en ellos, no está recomendado quimioterapia adyuvante.<sup>10</sup>

Se puede considerar que, basados en la evidencia descrita previamente, el tratamiento estándar para pacientes con MIBC es la cistectomía radical; sin embargo, el tratamiento quirúrgico proporciona una supervivencia a los 5 años de solo 50% y casi la mitad de los pacientes operados experimenta recurrencia de enfermedad.<sup>11</sup>

### Neoadyuvancia en cáncer de vejiga

Uno de los avances más importantes en el tratamiento del cáncer de vejiga es el uso de la quimioterapia neoadyuvante para el MIBC. La guía de la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN por sus siglas en inglés) recomienda el uso de quimioterapia neoadyuvante en base a platino, seguido de la cistectomía en pacientes con EC II y III -A.<sup>12-18</sup> Los pacientes con EC T2-T4N0M0 parecen ser los mejores candidatos para recibir quimioterapia neoadyuvante y constituyen la mayoría de las poblaciones en los estudios.<sup>12</sup>

Los regímenes que han sido con mayor frecuencia usados son gemcitabina – cisplatino (GC) o metotrexato a dosis densa, vinblastina, doxorubicina y cisplatino (ddMVAC); ambos fueron estudiados previamente en el escenario metastásico. Los resultados de ddMVAC fueron prometedores, pero los pacientes cursaban con toxicidad considerable (neutropenia febril, mucositis).<sup>19,20</sup> En un estudio fase 3, randomizado, se evaluó la actividad antitumoral y la sobrevida en pacientes con tumores del tracto

urotelial avanzado (n=263), además de la tolerabilidad de MVAC convencional (cada 4 semanas) vs. ddMVAC con factor estimulante de colonias (G-CSF) cada 2 semanas. Como resultados, se tuvo una mayor SLP a favor de la dosis densa (9,1 meses vs. 8,2 meses). La SLP a los 2 años fue 24,7% para ddMVAC (IC 95%, 17,1-32,3) vs. 11,6% para MVAC (IC 95%, 5,9-17,4). Como conclusión, se obtuvo un beneficio en SLP y tasa respuesta con ddMVAC, así como menor toxicidad y menor retraso de dosis.<sup>20</sup>

En un estudio randomizado del Grupo de Oncología del Suroeste (SWOG, por sus siglas en inglés) en pacientes con MIBC (n=307), se comparó cistectomía radical sola vs. 3 ciclos (de 28 días) de neoadyuvancia con MVAC seguido de cistectomía radical.<sup>14</sup> La quimioterapia neoadyuvante incrementó la mediana de supervivencia (77 meses vs. 46 meses, P=0,046) y disminuyó el ratio de enfermedad residual (15% vs 38%, P<0,001) sin aparente incremento de morbilidad o mortalidad relacionada a tratamiento.<sup>14</sup> Un metaanálisis de 11 estudios (n=3005), demostró que la quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino estuvo asociada con una mejoría de la SG y SLP a los 5 años (5% y 9% de mejoría absoluta, respectivamente).<sup>17</sup>

Basado en los resultados del uso de ddMVAC con factor estimulante de colonias (G-CSF) en el escenario metastásico; se evaluó el uso de ddMVAC en el escenario neoadyuvante. En un estudio fase 2, pacientes con cT2 a cT4a, N0 o N1 MIBC (n=44) recibieron 3 ciclos de ddMVAC con pefligastrim seguido de cistectomía radical y disección ganglionar. El esquema de ddMVAC tuvo un mejor perfil de seguridad, menor tiempo a la cirugía, y similar ratio de respuesta patológica completa (RPC) comparado con la data de MVAC neoadyuvante en estudios previos.<sup>21</sup> Otro estudio fase II reportó una reducción tumoral (downstaging) en 49% de pacientes que recibieron ddMVAC neoadyuvante con un similar perfil de seguridad.<sup>22</sup>

El esquema de ddMVAC también ha sido estudiado en un gran análisis transversal realizado en el *Moffitt Cancer Center* (Florida); en pacientes sometidos a cistectomía por cáncer de vejiga (n=1113); 861 (77,4%) fueron varones, la mediana de la edad fue de 67 (60-74) años, 824 pacientes tenían enfermedad en estadio T2 o mayor, de los cuales 332 (40%) recibieron neoadyuvancia. El objetivo primario en este estudio fue determinar qué régimen está asociado con mejores resultados para pacientes con MIBC. Las tasas de *downstaging* fueron 52,2% para ddMVAC, 41,3% para gemcitabina-cisplatino y 27,0% para gemcitabina-carboplatino. Las tasas de respuesta patológica completa (ypT0N0) fueron 41,3% para ddMVAC, 24,5% para gemcitabina-cisplatino, y 9,4% para gemcitabina-carboplatino (p<0,001). Se demostró una mayor probabilidad de *downstaging* (odds ratio [OR], 1,84; 95% CI, 1,10-3,09) y pCR (OR, 2,67; IC del 95%, 1,50-4,77) a favor de ddMVAC.<sup>23</sup>

Actualmente, debido al alto nivel de evidencia que soporta la quimioterapia neoadyuvante, es

considerada su uso y aplicación como una nueva alternativa de tratamiento en estos pacientes.<sup>5,12</sup>

### Clasificación molecular del cáncer de vejiga

Recientemente, se han desarrollado nuevos avances con respecto a la caracterización genómica del cáncer urotelial y vejiga. Se ha generado nuevos conocimientos sobre la oncogénesis y progresión del cáncer de vejiga, en donde se evalúa el ambiente mutacional de los carcinomas uroteliales; así como también, se identifican potenciales dianas moleculares.<sup>24</sup>

La categorización y nomenclatura utilizada para definir los subtipos de cáncer urotelial ha sido desplazada más allá de la clasificación histológica hacia subtipos intrínsecos, los cuales reflejan con mayor precisión la biología del tumor. Los tumores uroteliales, de manera general, son divididos en subtipos basales y luminales, caracterizados por diferentes patrones de expresión.<sup>25</sup> Las células basales surgen de las células basales del urotelio, y los tumores luminales se originan de las células luminales o intermedias del urotelio.<sup>26</sup>

Los tumores basales están asociados con una diferenciación escamosa o sarcomatoide, enfermedad avanzada o metastásica al debut, y un curso clínico más agresivo.<sup>27,28</sup> Los tumores luminales comúnmente contienen características papilares y portan variaciones como FGFR3, similar a lo observado en cáncer de vejiga no músculo invasivo (NMIBC, por sus siglas en inglés), generando la sospecha de que los tumores luminales se desarrollan de un NMIBC.<sup>29,30</sup>

Los MIBC basales y luminales tienen diferentes características clínicas y biológicas, y se están desarrollando técnicas confiables y asequibles para clasificar los subtipos intrínsecos. Además de la expresión en tejido de ARN mensajero, los subtipos basales y luminales del cáncer urotelial pueden ser diferenciados usando inmunohistoquímica o expresión de microRNA. Además, el análisis molecular mostró 3 señales con anomalías frecuentes: regulación del ciclo celular, remodelación de cromatina, y la vía de señalización de PI3K (phosphatidylinositol-3-OH kinase).<sup>25</sup>

En el año 2014, el Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA, por sus siglas en inglés) cuyo objetivo general fue catalogar las mutaciones genéticas de distintos tipos de cáncer incluyendo los MIBC sin tratamiento previo identificó 32 genes mutados.<sup>25</sup> El análisis actualizado identificó un total de 54 genes mutados; entre ellos, el TP53 que fue el gen más frecuentemente mutado (funcionalmente inactivo en el 76% de las muestras), seguido del gen de RB1 (inactivado en el 14% de las muestras).<sup>26</sup> Este estudio permitió la caracterización genómica del tumor que proporciona la base biológica para la era de tratamiento personalizado del cáncer.

También se ha identificado alteraciones somáticas del DNA en el cáncer urotelial, con una tasa de variación de secuencia somática de 7,7 mutaciones

por megabase (mediana de 5,5 por megabase) que es una carga de variación de secuencia comparable a melanoma y cáncer de pulmón de células no pequeñas.<sup>31</sup> La consecuencia de estas variaciones es la formación de péptidos (neoantígenos) que se muestran en la superficie de la célula tumoral. Estos neoantígenos pueden servir como dianas específicas para las células T, y un recuento de neoantígenos más alto se correlaciona con mejores resultados en el tratamiento del carcinoma urotelial.<sup>32</sup>

### **Cáncer del tracto urogenital superior (UTUC)**

Las neoplasias del tracto urogenital superior (UTUC, siglas en inglés) incluyen a las originadas en la pelvis renal (carcinoma de pelvis renal) o en el uréter (carcinoma urotelial del uréter) son relativamente raras, representando el 5-10% de los carcinomas uroteliales; sin embargo, el 60% de ellos son invasivos al diagnóstico.<sup>33</sup> Existen algunas diferencias genéticas y epigenéticas que parecen conferir características biológicas específicas que hacen de las UTUC una entidad separada del cáncer de vejiga.<sup>12</sup>

### **Tumores de la pelvis renal**

Los tumores que se desarrollan en la pelvis renal pueden debutar con hematuria o una masa renal. Estos tumores también pueden detectarse durante una evaluación para determinar el origen de una citología positiva en el contexto de una cistoscopia negativa con una ureteropielografía retrógrada. La clasificación para estadije recomendada es el sistema TNM de la AJCC.<sup>7</sup>

La evaluación inicial debe incluir cistoscopia e imagen del tracto urinario superior colector con urotomografía o resonancia magnética, ultrasonido renal o tomografía sin contraste con ureteropielografía retrógrada, o ureteroscopia con biopsia y/o lavados selectivos. Una imagen de tórax puede ayudar a evaluar metástasis a distancia. El estudio citológico de la orina o durante la cistoscopia puede identificar carcinoma. Debe tener evaluación hematológica, hepática y renal. Estudios adicionales de imágenes como gammagrafía está indicado en sospecha de metástasis por síntomas específicos (ejm: dolor óseo localizado). La evidencia actual sugiere el estudio genético familiar, debido a una alta prevalencia de síndrome de Lynch en pacientes con UTUC (reportada en 5,2% de casos).<sup>34,35</sup>

En general, el tratamiento primario de los tumores de pelvis renal es la cirugía (nefroureterectomía con manguito de vejiga con o sin quimioterapia intravesical intraoperatoria. Diversos estudios prospectivos, randomizados han demostrado una reducción de riesgo de recurrencia en vejiga con una instilación de quimioterapia intravesical postoperatoria.<sup>36, 37</sup>

La quimioterapia adyuvante en tumores de pelvis renal se puede considerar en pacientes con estadio clínico patológico pT2, pT3, pT4 o pN+ luego de la cirugía, según la evidencia obtenida en un estudio que reporta beneficio en la SLP en esta población (HR 0,49, IC 95%, 0,30-0,79, P=0,003).<sup>38</sup> El análisis de la SG en este estudio se encuentra en marcha.

### **Quimioterapia neoadyuvante en tumores de pelvis renal**

La quimioterapia neoadyuvante puede ser considerada en pacientes seleccionados con UTUC; principalmente para aquellos pacientes sin enfermedad metastásica y alto grado,<sup>39</sup> alto tamaño tumoral o invasión parenquimal; asociado a nefroureterectomía con manguito de vejiga + linfadenectomía regional +/- quimioterapia intravesical perioperatoria.<sup>5</sup> Se debe tener en consideración que la función renal puede disminuir luego de la nefroureterectomía. La data que soporta el uso de quimioterapia neoadyuvante es limitada y retrospectiva.

Un metaanálisis de 4 estudios (n=318) mostró que la quimioterapia neoadyuvante puede mejorar los resultados en SG comparado con no tratamiento perioperatorio. Como resultados, se obtuvo que la neoadyuvancia mejora la SG, sobrevida específica por cáncer (CSS) y SLP en 57% (IC 95%, 0,27-0,57, P<0,002), 59% (IC 95%, 0,27-0,57, P<0,00001) y 45% (IC 95%, 0,50-0,60, P<0,00001) respectivamente, en pacientes con UTUC localmente avanzado. Mitomicina es la droga más usada; gemcitabina es una opción para pacientes seleccionados.<sup>5,40</sup>

### **Carcinoma urotelial del uréter**

El carcinoma urotelial del uréter, se puede desarrollar de novo o en aquellos pacientes que tuvieron tratamiento exitoso previo para tumores superficiales que se originaron en la vejiga. La presentación clínica varía; los tumores ureterales pueden ser identificados en pacientes que tienen una citología positiva con una cistoscopia negativa. De manera práctica, los tumores de uréter se dividen en porciones superior, media e inferior. Lesiones más distantes pueden ocasionar dolor u obstrucción. La evaluación y plan de trabajo es similar a los tumores que se originan en la pelvis renal. El tratamiento primario para tumores considerados resecables es la cirugía. La quimioterapia neoadyuvante puede ser considerada en pacientes seleccionados, cuando se establece el grado de invasión previo a la cirugía.<sup>41</sup>

### **Quimioterapia neoadyuvante en tumores de uréter**

La quimioterapia neoadyuvante debe ser considerada en pacientes seleccionados, incluyendo pacientes con linfadenopatía retroperitoneal, enfermedad bulky (>3 cm), tumores de alto grado,

histología sésil, o sospecha de invasión parenquimal.<sup>5</sup>

### **Recomendaciones de guías de práctica clínica (GPC) para neoadyuvancia en cáncer de vejiga y UTUC**

Según las guías de práctica clínica internacionales, se recomienda el uso de quimioterapia neoadyuvante con las siguientes observaciones:

#### **Guía de la NCCN**

##### **Neoadyuvancia para cáncer de vejiga**

Recomienda el uso de quimioterapia neoadyuvante seguido de cistectomía radical para pacientes con cáncer de vejiga EC II o III-A basado en el alto nivel de evidencia que soporta esta recomendación. Los pacientes con neuropatía, hipoacusia, pobre status performance, o insuficiencia renal pueden no calificar para regímenes de quimioterapia basada en platino. En estos pacientes seleccionados, la cistectomía sola es una opción apropiada de tratamiento. En pacientes con función renal borderline o mínima disfunción, una dosis adicional (split) de cisplatino puede ser considerada. A pesar que una dosis split es una alternativa segura, la eficacia permanece aún no definida.<sup>5</sup>

Los regímenes de quimioterapia neoadyuvante para cáncer de vejiga recomendados por NCCN son los siguientes:

- ddMVAC por 3 o 4 ciclos.<sup>13,20</sup>
- Gemcitabina - cisplatino (cada 21 días) por 4 ciclos.<sup>42,43</sup>
- CMV (cisplatino, metrotexato, vinblastina) por 3 ciclos.<sup>18</sup>
- En pacientes con función renal borderline o mínima disfunción, una dosis split de cisplatino (35 mg/m<sup>2</sup> día 1 y 2 o días 1 y 8) puede ser administrada.<sup>5</sup>

La quimioterapia neoadyuvante es preferida actualmente sobre la quimioterapia adyuvante por los resultados demostrados. El carboplatino no debe sustituirse por cisplatino en el escenario perioperatorio.<sup>5</sup> El esquema que incluye gemcitabina - cisplatino, han mostrado tasas de pT0/pT1 similares a las MVAC en series retrospectivas y análisis de datos agrupados, pero no se han utilizado en ensayos aleatorizados controlados. Para los pacientes que no son candidatos a cisplatino, no se tiene evidencia que soporte el uso de terapia neoadyuvante.<sup>5</sup>

##### **Neoadyuvancia para UTUC**

En el caso de UTUC, las guías NCCN mencionan que los regímenes para neoadyuvancia son similares a cáncer de vejiga. La quimioterapia neoadyuvante puede ser considerada en pacientes

seleccionados, particularmente aquellos con tumores de alto tamaño tumoral y/o alto grado, ya que la función renal disminuirá después de una nefroureterectomía y esto puede impedir el uso de terapia adyuvante. La terapia adyuvante debe ser considerada si la terapia neoadyuvante para UTUC no fue administrada.<sup>5</sup>

#### **La guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, siglas en inglés)**

Esta guía recomienda el uso de quimioterapia neoadyuvante basado en cisplatino para el cáncer de vejiga, en base al metaanálisis de 11 estudios randomizados (n=3005). Se obtuvo un beneficio absoluto de SG y SLP a los 5 años del 5% y 9%, respectivamente, comparado con cistectomía radical sola.<sup>25</sup> El beneficio en sobrevida soporta el uso de quimioterapia con cisplatino antes de la cirugía o radioterapia definitiva.<sup>44</sup>

#### **Las guías de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO, siglas en inglés) y la Asociación Europea de Urología (EAU, siglas en inglés)**

Se enfatiza que el manejo multidisciplinario en pacientes con MIBC es crítico. Recomiendan fuertemente el uso de quimioterapia en combinación basada en cisplatino como estándar de tratamiento en pacientes con EC T2-4a, cN0, M0; seguido de cistectomía radical. En pacientes que no son elegibles (unfit) para cisplatino, se recomienda cistectomía radical sola. ASCO sugiere considerar un tratamiento sólo en pacientes cuyo objetivo es la reducción tumoral en aquellos tumores que son quirúrgicamente irreseccables.<sup>45</sup>

### **INMUNOTERAPIA EN ESCENARIO NEOADYUVANTE**

Recientemente, han surgido nuevas estrategias terapéuticas como el uso de inmunoterapia. Los inhibidores de punto de control son un tipo de inmunoterapia que han demostrado un beneficio clínico en pacientes con tumores sólidos, incluyendo carcinoma de células transicionales.<sup>12,46</sup> Luego de casi 3 décadas de limitados avances en el tratamiento del cáncer urotelial, la inmunoterapia está actualmente disponible para controlar la progresión de enfermedad. Atezolizumab, nivolumab, durvalumab y avelumab han recibido nuevas aprobaciones aceleradas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas inglés) para el tratamiento del cáncer urotelial avanzado. Particularmente pembrolizumab, inhibidor de receptor de muerte programada 1 (PD-1) ha mostrado resultados superiores en SG y tasa de respuesta en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, comparado con quimioterapia.<sup>46</sup> Por el contrario, atezolizumab no tuvo una mejoría significativa en pacientes con carcinoma urotelial metastásico platino-refractario que sobreexpresa PD-L1.<sup>47</sup>

A la fecha, se encuentran en marcha varios estudios que evalúan la eficacia de agentes anti-PD-1 como el pembrolizumab y anti-PD-L1 como durvalumab en el escenario neoadyuvante, especialmente en pacientes que no califican para recibir cisplatino y quienes son candidatos a cirugía fuera de ensayos clínicos. Pembrolizumab está en investigación como monoterapia (NCT02736266, NCT03212651) o en combinación con cisplatino y gemcitabina (NCT02365766, NCT02690558). Durvalumab está en investigación con un anti-CTLA-4 (tremelimumab) en pacientes con MIBC de alto riesgo que no son elegibles para quimioterapia neoadyuvante basado en cisplatino (NCT02812420).<sup>12</sup>

### **BIOMARCADORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A INMUNOTERAPIA**

Un marcador pronóstico es una característica clínica o biológica que nos proporciona información sobre el posible resultado con respecto a la salud del paciente, independientemente del tratamiento; es importante diferenciarlo del concepto de un marcador predictivo, el cual nos indica el beneficio que podría tener el paciente respecto a un tratamiento específico.<sup>48</sup>

El estadio clínico (a través del TNM) y el compromiso ganglionar son los factores pronósticos más importantes.<sup>49</sup> Las características histopatológicas son también importantes factores pronósticos. Los tumores que invaden la capa muscular propia de la pared vesical tienen mayor riesgo a desarrollar micrometástasis que los tumores superficiales,<sup>50</sup> la invasión linfovascular (ILV) se encuentra presente en 35% de los casos y se relaciona con un aumento de 1,5 veces en riesgo de recurrencia y mortalidad.<sup>51</sup> El compromiso ganglionar y la metástasis a distancia están asociados con una reducción de la supervivencia. La raza y el sexo parecen tener significancia pronóstica. Los pacientes de raza negra presentan la peor supervivencia a los 5 años que otras razas.<sup>51</sup> Los tumores uroteliales comprenden una gran variedad histológica incluyendo los de tipo escamoso, sarcomatoide, células pequeñas, neuroendocrinas, micropapilar y diferenciación plasmocitoide, los cuales confieren un comportamiento más agresivo.<sup>52</sup>

Sin embargo, aún existen diferencias significativas en respuestas al tratamiento y resultados a largo plazo en pacientes con estadios clínicos similares; por lo que es cada vez más necesario el estudio de otros biomarcadores.

Recientemente, se han identificado subtipos moleculares de carcinoma urotelial basado en genes específicos del ciclo celular, citoquinas, receptor de tirosinasa, células de adherencia y respuesta inmune.<sup>53</sup> La división de los tumores uroteliales en subtipos basal y luminal,<sup>54</sup> confiere diferentes comportamientos y respuesta al tratamiento dependiendo del subtipo.<sup>55,56</sup>

### **Expresión de PD-L1**

La evaluación de la expresión de PD-L1 y las tasas de respuesta en carcinoma urotelial han sido inconsistentes. En un estudio fase 2, con Atezolizumab en pacientes con enfermedad localmente avanzada y metastásica que habían progresado a un tratamiento previo en base a platino, analizó la expresión de PD-L1 en células infiltrantes de tumor (ICs) en biopsias categorizadas de acuerdo al porcentaje de PD-L1 positivo [IC0 (<1%), IC1 (≥1 a <5%) e IC2/3 (≥5%)] identificó una alta tasa de respuesta (26%) en el grupo IC2/3. No obstante, los respondedores incluyen pacientes con bajo porcentaje o expresión de PD-L1 ausente, indicando que es un marcador imperfecto.<sup>57</sup> En el análisis del estudio IMvigor210, el PD-L1 enriquecido en infiltración tumoral no mejoró la tasa en respuesta en este grupo de pacientes.<sup>58</sup> En el estudio KEYNOTE-045, que usó una puntuación combinada evaluando PD-L1 en ICs y células tumorales, un umbral de expresión del 10% no se correlacionó con tasa de respuesta o supervivencia.<sup>46</sup> No se tiene estandarizado ensayos para definir umbrales de expresión de PD-L1; asimismo, se tiene inconsistencia de si la evaluación implica la infiltración de ICs o de las células tumorales.

### **Subtipos intrínsecos del cáncer de vejiga**

En el estudio IMvigor210 y CheckMate275, se evaluó el potencial rol de los subtipos intrínsecos como predictores de respuesta a inmunoterapia. En el estudio IMvigor210, una gran proporción de respondedores fueron del subtipo luminal.<sup>58</sup> En el CheckMate 275, el subtipo basal 1 tuvo la más alta proporción de respuesta.<sup>59</sup> En ambos estudios, se notó respuesta en todos los subtipos intrínsecos, no siendo un biomarcador predictivo de respuesta a inhibidores de punto de control.

Se ha investigado terapias dirigidas según la mutación puntual específica que presente el cáncer urotelial. Sin embargo, estos tumores tienen una alta tasa de mutagénesis, y es raro que una sola vía de señalización esté comprometida. Tratamientos como everolimus, temsirolimus, cetuximab, gefitinib, sorafenib, sunitinib, pazopanib, trastuzumab y bortezumab sólo tuvieron una tasa de respuesta de 10%.<sup>60</sup>

### **Nuevos potenciales biomarcadores**

Por otro lado, potenciales biomarcadores como proteína C reactiva (PCR), el índice linfocito-monocito o el índice de plaquetas-linfocitos y el índice de neutrófilos-linfocitos (NLR) se encuentran en investigación principalmente en cáncer urotelial irreseccable o metastásico.<sup>61-64</sup> Un índice neutrófilo/linfocito (NLR) alto (bajo la racional que la inflamación crónica está relacionada con la inflamación y desarrollo tumoral; y los neutrófilos contribuyen a la inflamación crónica y angiogénesis

por la secreción de moléculas específicas) es un predictor de pobre pronóstico en pacientes con cáncer de vejiga.<sup>61</sup>

## CONCLUSIONES

El cáncer de vejiga músculo invasivo (MIBC) y del tracto urinario superior (UTUC) representan actualmente un desafío para la Oncología Médica, particularmente en la elección de aquellos pacientes que se beneficiarán de neoadyuvancia. El tratamiento primario del cáncer urotelial es la cirugía (cistectomía radical, nefroureterectomía) y la quimioterapia adyuvante se administra en casos seleccionados. A pesar de las estrategias de tratamiento multidisciplinario, un alto porcentaje de pacientes presenta recurrencia de enfermedad y disminución de SG, principalmente con enfermedad ganglionar y a distancia.

La evidencia actual recomienda el uso de quimioterapia neoadyuvante en base a platino, seguido de cistectomía radical con linfadenectomía pélvica, siendo la mejor opción de tratamiento para MIBC EC II o III-A, por la demostración de beneficio tanto en SLP y SG.

Los regímenes de quimioterapia neoadyuvante basado en platino se basan en los mismos tratamientos que han demostrado beneficio en enfermedad avanzada, siendo los esquemas más usados gemcitabina - cisplatino y ddMVAC, y este último ha evidenciado en estudios comparativos un mayor *downstaging* y una mayor tasa de respuesta patológica completa (RPC).

Los avances a nivel molecular han permitido caracterizar al cáncer urotelial en 2 subtipos intrínsecos específicos (basal, luminal), los cuales reflejan con mayor precisión la biología tumoral, así como sus diferentes características clínicas y biológicas, lo que permite predecir su comportamiento y pronóstico. Además, la evidencia molecular muestra el potencial inmunogénico que tiene el cáncer de vejiga, lo que justifica el uso de inmunoterapia como una nueva opción de tratamiento.

Los tumores del tracto urinario superior (UTUC) representan un grupo de enfermedades (pelvis renal, uréter) de frecuencia baja, donde el tratamiento primario en enfermedad no metastásica es quirúrgico, y los regímenes de quimioterapia neoadyuvante (similares a los utilizados en MIBC) se puede utilizar en pacientes seleccionados, según la limitada data sobre el beneficio de neoadyuvancia en este escenario.

Los inhibidores de punto de control son un tipo de inmunoterapia que han demostrado eficacia en el tratamiento de tumores sólidos, incluyendo carcinoma urotelial. Los anti-PD-1 (particularmente pembrolizumab) son los agentes que han logrado una mejora en la SG y tasa de respuesta en el escenario localmente avanzado o metastásico. En el

set neoadyuvante, se encuentran en marcha diversos estudios con anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) y anti PD-L1 (durvalumab) como monoterapia o en combinación con quimioterapia.

Las características histopatológicas se han considerado históricamente como factores pronósticos en el cáncer urotelial. Con el uso de la inmunoterapia, se está valorando la existencia de biomarcadores predictivos de respuesta a tratamiento con este nuevo tipo de tratamiento. Sin embargo, a la fecha no se cuenta con un biomarcador disponible en la práctica diaria para seleccionar pacientes que se beneficien de inmunoterapia. La expresión de PD-L1 positivo, uno de los biomarcadores más estudiados en los ensayos clínicos que utilizan inhibidores de punto de control (*checkpoint inhibitors*), no ha demostrado ser un biomarcador predictivo perfecto, debido a que la respuesta a la inmunoterapia es independiente del porcentaje de expresión de PD-L1 en el cáncer urotelial. Asimismo, los 2 subtipos intrínsecos del cáncer de vejiga (luminal, basal) no han demostrado hasta el momento ser predictivos de respuesta a inmunoterapia. Nuevos potenciales biomarcadores [proteína C reactiva, índice neutrófilo-linfocito (NLR)] se están investigando inicialmente en el escenario metastásico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Nov [cited 2021 May 21];68(6):394–424. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Jan [cited 2021 May 21];67(1):7–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28055103/>
3. Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, Goodman M, Jemal A. International variations in bladder cancer incidence and mortality [Internet]. Vol. 66, *European Urology*. Elsevier; 2014 [cited 2021 May 21]. p. 59–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24451595/>
4. Compérat E, Larré S, Roupret M, Neuzillet Y, Pignot G, Quintens H, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 May 21];466(5):589–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25697540/>
5. Flaig TW, Spiess PE, Chair V, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, et al. NCCN Guidelines Version 3.2021 Bladder Cancer. 2021.
6. Verma S, Rajesh A, Prasad SR, Gaitonde K, Lall CG, Mouraviev V, et al. Urinary bladder cancer: Role of MR imaging. *Radiographics* [Internet]. 2012 Mar [cited 2021 May 21];32(2):371–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22411938/>
7. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Mar [cited 2021 May 21];67(2):93–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094848/>
8. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, Cookson MS, Keegan KA, Guru KA, et al. ICUD-EAU international consultation

- on bladder cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder [Internet]. Vol. 63, European Urology. Eur Urol; 2013 [cited 2021 May 21]. p. 45–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22917985/>
9. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: A 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials [Internet]. Vol. 66, European Urology. Elsevier; 2014 [cited 2021 May 21]. p. 42–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24018020/>
  10. Vale CL. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data [Internet]. Vol. 48, European Urology. Elsevier; 2005 [cited 2021 May 21]. p. 189–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939530/>
  11. Colin P, Ouzzane A, Pignot G, Ravier E, Crouzet S, Ariane MM, et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: Results from a large French multicentre study. *BJU Int* [Internet]. 2012 Oct [cited 2021 May 21];110(8):1134–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22394612/>
  12. Massari F, Santoni M, di Nunno V, Cheng L, Lopez-Beltran A, Cimadamore A, et al. Adjuvant and neoadjuvant approaches for urothelial cancer: Updated indications and controversies [Internet]. Vol. 68, Cancer Treatment Reviews. W.B. Saunders Ltd; 2018 [cited 2021 May 21]. p. 80–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29886353/>
  13. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant Chemotherapy plus Cystectomy Compared with Cystectomy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Aug 28 [cited 2021 May 21];349(9):859–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12944571/>
  14. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Nilsson S, et al. Neoadjuvant Cisplatinum Based Combination Chemotherapy in Patients with Invasive Bladder Cancer: A Combined Analysis of Two Nordic Studies. *Eur Urol* [Internet]. 2004 [cited 2021 May 21];45(3):297–303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15036674/>
  15. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 171, Journal of Urology. Elsevier Inc.; 2004 [cited 2021 May 21]. p. 561–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713760/>
  16. Vashistha V, Quinn DI, Dorff TB, Daneshmand S. Current and recent clinical trials for perioperative systemic therapy for muscle invasive bladder cancer: A systematic review. *BMC Cancer* [Internet]. 2014 Dec 16 [cited 2021 May 21];14(1):1–15. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/966>
  17. Vale CL. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: Update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data [Internet]. Vol. 48, European Urology. Elsevier; 2005 [cited 2021 May 21]. p. 202–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939524/>
  18. Griffiths G. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: Long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2021 May 21];29(16):2171–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21502557/>
  19. Sternberg CN, De Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, Van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* [Internet]. 2006 Jan [cited 2021 May 21];42(1):50–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16330205/>
  20. Sternberg CN, De Mulder PHM, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, Van Oosterom AT, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European organization for research and treatment of cancer protocol no. 30924. *J Clin Oncol* [Internet]. 2001 May 15 [cited 2021 May 21];19(10):2638–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11352955/>
  21. Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R, Trabulsi EJ, Ross EA, Greenberg RE, et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: Results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Jun 20 [cited 2021 May 21];32(18):1895–901. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821881/>
  22. Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, Qu A, Appleman LJ, Tretter C, et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: Pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Jun 20 [cited 2021 May 21];32(18):1889–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821883/>
  23. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000 [cited 2021 May 21];18(17):3068–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11001674/>
  24. Giridhar K V., Kohli M. Management of Muscle-Invasive Urothelial Cancer and the Emerging Role of Immunotherapy in Advanced Urothelial Cancer [Internet]. Vol. 92, Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 2017 [cited 2021 May 21]. p. 1564–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28982487/>
  25. Choi W, Ochoa A, McConkey DJ, Aine M, Höglund M, Kim WY, et al. Genetic Alterations in the Molecular Subtypes of Bladder Cancer: Illustration in the Cancer Genome Atlas Dataset [Internet]. Vol. 72, European Urology. Elsevier B.V.; 2017 [cited 2021 May 21]. p. 354–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28365159/>
  26. Ochoa AE, Choi W, Su X, Siefker-Radtke A, Czerniak B, Dinney C, et al. Specific micro-RNA expression patterns distinguish the basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2016 [cited 2021 May 21];7(49):80164–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28365159/>
  27. Aine M, Eriksson P, Liedberg F, Sjö Dahl G, Höglund M. Biological determinants of bladder cancer gene expression subtypes. *Sci Rep* [Internet]. 2015 Jun 8 [cited 2021 May 21];5(1):10957. Available from: [www.nature.com/scientificreports](https://www.nature.com/scientificreports)
  28. Kamat AM, Hahn NM, Efsthathiou JA, Lerner SP, Malmström PU, Choi W, et al. Bladder cancer [Internet]. Vol. 388, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2016 [cited 2021 May 21]. p. 2796–810. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27345655/>
  29. Weinstein JN, Akbani R, Broom BM, Wang W, Verhaak RGW, McConkey D, et al. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature*

- [Internet]. 2014 Jan 29 [cited 2021 May 21];507(7492):315–22. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature12965>
30. Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, et al. Identification of Distinct Basal and Luminal Subtypes of Muscle-Invasive Bladder Cancer with Different Sensitivities to Frontline Chemotherapy. *Cancer Cell* [Internet]. 2014 Feb 10 [cited 2021 May 21];25(2):152–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24525232/>
  31. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SAJR, Behjati S, Biankin A V., et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* [Internet]. 2013 Aug 14 [cited 2021 May 21];500(7463):415–21. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature12477>
  32. Choudhury NJ, Kiyotani K, Yap KL, Campanile A, Antic T, Yew PY, et al. Low T-cell Receptor Diversity, High Somatic Mutation Burden, and High Neoantigen Load as Predictors of Clinical Outcome in Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 May 21];2(4):445–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723478/>
  33. Roupřet M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update. *Eur Urol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 May 21];73(1):111–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28867446/>
  34. Carlo MI, Zhang L, Mandelker D, Vijai J, Cipolla CK, Robson ME, et al. Cancer predisposing germline mutations in patients (pts) with urothelial cancer (UC) of the renal pelvis (R-P), ureter (U) and bladder (B). *J Clin Oncol*. 2017 May 20;35(15 suppl):4510–4510.
  35. Metcalfe MJ, Petros FG, Rao P, Mork ME, Xiao L, Broaddus RR, et al. Universal Point of Care Testing for Lynch Syndrome in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 May 21];199(1):60–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28797715/>
  36. O'Brien T, Ray E, Singh R, Coker B, Beard R. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: A prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2021 May 21];60(4):703–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684068/>
  37. Miyamoto K, Ito A, Wakabayashi M, Eba J, Arai Y, Nishiyama H, et al. A Phase III trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin to prevent bladder recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma (JCOG1403, UTUC THP Phase III). *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 May 21];48(1):94–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29136187/>
  38. Birtle AJ, Chester JD, Jones RJ, Johnson M, Hill M, Bryan RT, et al. Results of POUT: A phase III randomised trial of perioperative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (UTUC). *J Clin Oncol*. 2018 Feb 20;36(6 suppl):407–407.
  39. Montironi R, Lopez-Beltran A. The 2004 WHO classification of bladder tumors: A summary and commentary [Internet]. Vol. 13, *International Journal of Surgical Pathology*. Int J Surg Pathol; 2005 [cited 2021 May 21]. p. 143–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15864376/>
  40. Kim DK, Lee JY, Kim JW, Hah YS, Cho KS. Effect of neoadjuvant chemotherapy on locally advanced upper tract urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 135, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2019 [cited 2021 May 21]. p. 59–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819447/>
  41. Audenet F, Yates DR, Cussenot O, Roupřet M. The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC) [Internet]. Vol. 31, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Urol Oncol; 2013 [cited 2021 May 21]. p. 407–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20884249/>
  42. Dash A, Pettus IV JA, Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: A retrospective experience. *Cancer* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2021 May 21];113(9):2471–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18823036/>
  43. Peyton CC, Tang D, Reich RR, Azizi M, Chipollini J, Pow-Sang JM, et al. Downstaging and Survival Outcomes Associated with Neoadjuvant Chemotherapy Regimens among Patients Treated with Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 May 21];4(11):1535–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30178038/>
  44. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A. Bladder cancer: ESMO practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2021 May 21];25:iii40–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25096609/>
  45. Milowsky MI, Bryan Rumble R, Booth CM, Gilligan T, Eapen LJ, Hauke RJ, et al. Guideline on muscle-invasive and metastatic bladder cancer (European Association of Urology guideline): American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2021 May 21];34(16):1945–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27001593/>
  46. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Mar 16 [cited 2021 May 21];376(11):1015–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28212060/>
  47. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2018 Feb 24 [cited 2021 May 21];391(10122):748–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29268948/>
  48. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST ( Biomarkers , EndpointS , and other Tools ). Updat Sept 25 [Internet]. 2017 [cited 2021 May 21];(Md):55. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>
  49. Dutta R, Abdelhalim A, Martin JW, Vernez SL, Faltas B, Lotan Y, et al. Effect of tumor location on survival in urinary bladder adenocarcinoma: A population-based analysis. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2021 May 21];34(12):531.e1-531.e6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27427223/>
  50. Ye F, Wang L, Castillo-Martin M, McBride R, Galsky MD, Zhu J, et al. Biomarkers for bladder cancer management: present and future. *Am J Clin Exp Urol* [Internet]. 2014 [cited 2021 May 21];2(1):1–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25374904>
  51. Mari A, Kimura S, Foerster B, Abufaraj M, D'Andrea D, Gust KM, et al. A systematic review and meta-analysis of lymphovascular invasion in patients treated with radical cystectomy for bladder cancer [Internet]. Vol. 36, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Elsevier Inc.; 2018 [cited 2021 May 21]. p. 293–305. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29685374/>
  52. McConkey DJ, Choi W. Molecular Subtypes of Bladder Cancer [Internet]. Vol. 20, *Current Oncology Reports*.

- Current Medicine Group LLC 1; 2018 [cited 2021 May 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30128829/>
53. Sjö Dahl G, Eriksson P, Liedberg F, Höglund M. Molecular classification of urothelial carcinoma: global mRNA classification versus tumour-cell phenotype classification. *J Pathol* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2021 May 21];242(1):113–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28195647/>
54. Inamura K. Bladder cancer: New insights into its molecular pathology [Internet]. Vol. 10, *Cancers*. MDPI AG; 2018 [cited 2021 May 21]. Available from: <https://pmc/articles/PMC5923355/>
55. Seiler R, Ashab HAD, Erho N, van Rhijn BWG, Winters B, Douglas J, et al. Impact of Molecular Subtypes in Muscle-invasive Bladder Cancer on Predicting Response and Survival after Neoadjuvant Chemotherapy [Figure presented]. *Eur Urol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 May 21];72(4):544–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28390739/>
56. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, et al. Erratum: Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer (*Cell* (2017) 171(3) (540–556.e25) (S0092867417310565) (10.1016/j.cell.2017.09.007)) [Internet]. Vol. 174, *Cell*. Cell Press; 2018 [cited 2021 May 21]. p. 1033. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30096301/>
57. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, Van Der Heijden MS, Balar A V., Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* [Internet]. 2016 May 7 [cited 2021 May 21];387(10031):1909–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26952546/>
58. Balar A V., Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* [Internet]. 2017 Jan 7 [cited 2021 May 21];389(10064):67–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939400/>
59. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2021 May 21];18(3):312–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131785/>
60. Plimack ER, Geynisman DM. Targeted therapy for metastatic urothelial cancer: A work in progress [Internet]. Vol. 34, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2016 [cited 2021 May 21]. p. 2088–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27161964/>
61. Zhou L, Cai X, Liu Q, Jian ZY, Li H, Wang KJ. Prognostic Role of C-Reactive Protein in Urological Cancers: A Meta-Analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2015 Aug 3 [cited 2021 May 21];5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26235332/>
62. Song W, Tian C, Wang K, Zhang RJ, Zou SB. The pretreatment lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome for patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Apr 18 [cited 2021 May 21];7(1):1–7. Available from: [www.nature.com/scientificreports](http://www.nature.com/scientificreports)
63. Wu S, Wan Q, Xu R, Zhu X, He H, Zhao X. Systematic review and meta-analysis of the prognostic value of preoperative platelet-to-lymphocyte ratio in patients with urothelial carcinoma. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Sep 22 [cited 2021 May 21];8(53):91694–702. Available from: [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)

#### Declaración de conflictos de intereses:

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



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

# INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

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

Los editores de la revista *Carcinos* dan la bienvenida a las contribuciones realizadas por los investigadores y que ven en nosotros un medio de difusión de sus investigaciones científicas. Nuestra revista está dirigida principalmente a profesionales de la salud que se desempeñan en las diferentes áreas que la oncología pueda involucrar y, en forma secundaria, pero no menos importante, está dirigida

a cualquier lector interesado en obtener conocimientos sobre los temas tratados en nuestra revista, y en quienes esperamos, el cáncer se torne en un tema de interés.

Buscamos una alta calidad en los artículos publicados, por lo que los manuscritos enviados a la revista *Carcinos* deben ser inéditos y reunir una serie de requisitos tanto de forma como de fondo. La investigación debe estar bien justificada, bien planteada, diseñada adecuadamente y aprobada éticamente. Ni Oncosalud, ni los editores, tendrán responsabilidad legal si hubiera reclamos por compensaciones.

## 1. ESPECIFICACIÓN DEL TIPO DE MANUSCRITO

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

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

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

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

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

## 2. PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

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

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

**Título:** Considerar un título breve, informativo, y evitar el uso de abreviaciones. Incluir en el título palabras clave que identifiquen la naturaleza de la investigación. **Adicionalmente se debe incluir el título traducido al idioma inglés.**

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

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

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

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

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

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

### 2.2. Resumen:

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

**Adicionalmente se debe incluir el resumen traducido al idioma inglés.**

### 2.3. Palabras Clave (descriptores):

Seleccione 4 palabras de los descriptores en ciencias de la salud (DeCS) ([http://decs.bvs.br/E/DeCS2010\\_Alfab.htm](http://decs.bvs.br/E/DeCS2010_Alfab.htm)). **Adicionalmente se deben incluir las palabras clave (keywords) traducidas al idioma inglés.**

### 2.4. Introducción:

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

### 2.5. Métodos:

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

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

### 2.6. Resultados:

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

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

### 2.7. Discusión:

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

### 2.8. Referencias:

Listar todas las referencias utilizadas en el orden en el que aparecen en el manuscrito. Las referencias se redactarán siguiendo las normas del Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Ver ejemplos en: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Los números de referencia son superíndices y deben numerarse secuencialmente a lo largo del texto, tablas y leyendas de figuras.

## 3. LINEAMIENTOS DE ÉTICA Y BUENAS PRÁCTICAS

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

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

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

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

3. Aprobó la versión final.

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

**Cambios en la autoría:** Es responsabilidad del autor para correspondencia asegurarse de que la lista de autores sea correcta en el momento de enviar el manuscrito a *Carcinos*. Todos los cambios que se realicen (por ejemplo, orden de los autores, adición o retiro de un autor) deben ser aprobados por todos los autores y debe solicitarse al Director de la revista con una carta que consigne la firma de todos los autores (o cartas independientes dando a conocer el hecho).

**Conflicto de intereses:** Existe conflicto de intereses cuando la interpretación o presentación de los resultados puede ser influenciada por relaciones personales o financieras con otras personas u organizaciones. Pueden incluir cualquiera de los siguientes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Consentimiento informado:** Los trabajos realizados deben contar con la aprobación de la

institución donde se llevó a cabo la investigación. Las investigaciones realizadas en humanos deben haber sido aprobadas por un comité de ética; asimismo, los individuos incluidos en el estudio deben haber firmado un consentimiento informado aceptando su participación. Las investigaciones en seres humanos deben haber sido conducidas de acuerdo a los principios expresados en la Declaración de Helsinki (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>).

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

En ciertos estudios, en los cuales no es posible obtener el consentimiento informado (ejemplo, trabajos retrospectivos), el autor debe contar con una aprobación del comité de ética que explique que no se requiere del consentimiento informado de los pacientes. Cuando se reporte investigaciones realizadas en animales de experimentación, se debe indicar las guías institucionales o internacionales que fueron seguidas.

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

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

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

revista puede optar por actuar de la siguiente manera:

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

#### **4. AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN**

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

#### **5. ENVÍO DE LOS MANUSCRITOS**

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

# La clínica oncológica más grande del país

**Oncosalud**  
Tu lucha, *mi* lucha.



San Borja

Únicos con más de  
**250 médicos especialistas en oncología**

Más de  
**13,000 vidas salvadas**<sup>(1)</sup>



La Encalada



San Isidro



Benavides

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



San Borja

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

Ya somos más  
de **800,000** Afiliados



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

**Oncosalud**  
Tu lucha, *mi lucha.*

# Clínica Oncosalud de Alta Especialización



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

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

**Oncosalud**

Tu lucha, *mi lucha.*