

Anales Médicos

Volumen 66, Número 4 / Octubre-Diciembre 2021



Órgano Oficial de Comunicación Científica
Asociación Médica del Centro Médico ABC





“En el ABC cuentan con todas las especialidades médicas y con ese trato que me hace sentir bien”



**la vida
nos
une**

Asociación Médica del Centro Médico ABC



Mesa Directiva 2021-2022

Dr. Gerardo Bermúdez Ochoa
Presidente

Dr. Salomón Lupa Nasielsker
Vicepresidente

Dr. Adiel Asch Rabinovich
Secretario

Dr. Roberto Martín Richheimer Wohlmuth
Prosecretario

Dr. Héctor Manuel Montiel Falcón
Tesorero

Dr. Eduardo Fernández Campuzano
Protesorero

Anales Médicos es el órgano oficial de comunicación científica de la Asociación Médica del Centro Médico ABC. Todos los trabajos que se publican son originales y su propiedad literaria pertenece a la revista. Las opiniones y conceptos expresados en **Anales Médicos** son responsabilidad exclusiva de los autores y no necesariamente reflejan la postura de la revista, de la Asociación o del Centro Médico ABC. El contenido de la publicidad es responsabilidad de las empresas e instituciones anunciantes. La reproducción parcial o total del contenido de la publicación puede hacerse, previa autorización escrita del Editor y citando a **Anales Médicos** como la fuente. Los derechos de traducción, características tipográficas y de reproducción están reservados conforme a la ley en los países signatarios de las Convenciones Panamericana e Internacional de Derechos de Autor. Todos los derechos reservados. Registro postal: porte pagado. Publicación trimestral PP09-0283 registrada conforme a la ley. Certificado de Reserva de Derecho al Uso Exclusivo núm. 04-2008-060312591000-102. Certificado de Licitud de Título núm. 4314. Certificado de Contenido núm. 3512. Toda correspondencia relacionada con esta publicación deberá ser dirigida al Editor en Jefe, Dr. Juan Manuel Fernández Vázquez, a la oficina editorial de **Anales Médicos**, sito en Av. Carlos Graef Fernández núm. 154, 1er Piso Colonia Tlaxala CP 05300, Alcaldía Cuajimalpa de Morelos, Ciudad de México. Teléfono: 55-1103-1600 extensiones 1380 y 1440. E-mail: analesmedicos@gmail.com

Arte, diseño, composición tipográfica, prensa, impresión y distribución: Graphimedic, SA de CV. E-mail: graphimedic@medigraphic.com
Director General: Dr. José Rosales Jiménez

Anales Médicos

Órgano oficial de comunicación científica de la
Asociación Médica del Centro Médico ABC

Consejo Editorial

Director

Dr. Gerardo Bermúdez Ochoa

Presidente de la Asociación Médica del Centro Médico ABC

Editor en jefe

Dr. Juan Manuel Fernández Vázquez, FACS

Coeditores

Dr. Daniel Bross Soriano

Dra. Ana Luisa Hernández Pérez

Editora Emérita

Dra. Raquel Gerson Cwilich

Comité Editorial

Dra. Yuria Ablanedo Terrazas

Dr. Rodrigo Ayala Yáñez

Dr. Gilberto Camarena Alejo

Dra. Yazmin Chirino Barceló

Dr. Miguel Ángel Collado Corona

Dr. Manuel de la Llata Romero, FACP FACC

Dr. José Javier Elizalde González

Dr. Jaime Fernández Espinosa

Dr. José Halabe Cherem, FACP

Dr. Juan Lagarda Cuevas

Dr. Pedro López-Velarde Badager, FACP FCCP

Dra. Vanessa Mota Sanhua

Dr. Gil Mussan Chelminsky

Dr. Marco Antonio Montes de Oca Sandoval

Dr. Horacio Olivares Mendoza

Dr. Francisco Revilla Peñaloza

Dr. José Eduardo San Esteban Sosa

Dra. Janet Silvia Aguirre Sánchez

Dra. María Elena Soto López

Dr. Mario Alberto Taylor Martínez

Dr. Sergio Tenopala Villegas

Dra. Clara Aurora Zamorano Jiménez



www.medigraphic.com/analesmedicos

Editorial

- 236 *Cancer now*
Raquel Gerson Cwilich

Research works

- 238 *In vitro chemotherapy sensitivity as a potential personalized medicine tool in cancer patients with malignant ascites. An ABC Medical Center Iniciative*
Alejandro Noguez Ramos, Daniela Shveid Gerson,
Diana Alejandra Villegas Osorno, Alberto Villalobos Prieto,
Juan Alberto Serrano Olvera, Guillermo Manuel Olivares Beltrán,
Jesús Miguel Lázaro León, Gabriela Olivia Regalado Porras,
Christian Patricio Camacho Limas, Eric Alejandro García López,
Laura Daniela Campos Alvarado, Héctor Murrieta González,
Alejandro Zentella Dehesa, Raquel Gerson Cwilich
- 249 *Prevalence of BRCA germinal mutation among young women with breast cancer: experience in a Third Level Private Center*
Daniela Vázquez Juárez, Juan Alberto Serrano Olvera, Alejandro Noguez Ramos,
Gabriela Regalado Porras, Jesús M Lázaro León,
Guillermo Olivares Beltrán, Raquel Gerson Cwilich
- 258 *The expression of hormone receptors as a predictive factor of response to treatment in patients with early and locally advanced breast cancer with HER2 overexpression in a private hospital*
Raúl Alejandro Andrade-Moreno, Geovani Amador-García,
José Fabián Martínez-Herrera, Guillermo Manuel Olivares-Beltrán
- 263 *Recurrence and clinical-pathologic characteristics in the risk groups stated by Oncotype Dx, original and TAILORx, in early stage breast cancer*
Geovani Amador García, Raúl Alejandro Andrade Moreno, José Fabián Martínez Herrera,
Raquel Gerson Cwilich, Juan Alberto Serrano Olvera

Review

- 273 *Malignant spinal cord compression and it's induced microvascular changes*
Daniela Shveid Gerson, Alejandro Noguez Ramos, Sergio Moreno Jiménez

Clinical cases

- 283 *Extraosseous Ewing's sarcoma*
José Hinojosa Gómez, Alberto Villalobos Prieto, Raymundo Hernández Montes de Oca
- 288 *Cutaneous pseudoprogression due to immunotherapy in metastatic melanoma*
Ivonne Salcedo Sullk, Alejandro Noguez Ramos, Lorena López Zepeda, José Fabián Martínez-Herrera
- 292 *Retroperitoneal solitary fibrous tumor: case report and review of literature*
Ana Rivera García Granados, Carlos Daniel Robles Vidal, Daniel Kajomovitz Bialostozky

History and philosophy of medicine

- 297 *ABC Cancer Center, more than a decade of Cancer Care in Mexico*
Raquel Gerson Cwilich



Editorial

- 236 El cáncer ahora
Raquel Gerson Cwilich

Trabajos de investigación

- 238 Sensibilidad *in vitro* a quimioterapia como posible herramienta de medicina personalizada en pacientes con cáncer y ascitis maligna. Iniciativa del Centro Médico ABC
Alejandro Noguez Ramos, Daniela Shveid Gerson, Diana Alejandra Villegas Osorno, Alberto Villalobos Prieto, Juan Alberto Serrano Olvera, Guillermo Manuel Olivares Beltrán, Jesús Miguel Lázaro León, Gabriela Olivia Regalado Porras, Christian Patricio Camacho Limas, Eric Alejandro García López, Laura Daniela Campos Alvarado, Héctor Murrieta González, Alejandro Zentella Dehesa, Raquel Gerson Cwilich
- 249 Prevalencia de mutación germinal de BRCA en mujeres jóvenes con cáncer de mama: experiencia de un Centro Privado de Tercer Nivel
Daniela Vázquez Juárez, Juan Alberto Serrano Olvera, Alejandro Noguez Ramos, Gabriela Regalado Porras, Jesús M Lázaro León, Guillermo Olivares Beltrán, Raquel Gerson Cwilich
- 258 Expresión de receptores hormonales como factor predictivo de respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado con sobreexpresión de HER2 en un hospital privado
Raúl Alejandro Andrade-Moreno, Geovani Amador-García, José Fabián Martínez-Herrera, Guillermo Manuel Olivares-Beltrán
- 263 Recurrencia y características clínico patológicas en los grupos de riesgo establecidos por Oncotype Dx, original y TAILORx, en cáncer de mama temprano
Geovani Amador García, Raúl Alejandro Andrade Moreno, José Fabián Martínez Herrera, Raquel Gerson Cwilich, Juan Alberto Serrano Olvera

Trabajo de revisión

- 273 Compresión maligna de la médula espinal y los cambios microvasculares inducidos
Daniela Shveid Gerson, Alejandro Noguez Ramos, Sergio Moreno Jiménez

Casos clínicos

- 283 Sarcoma de Ewing extraóseo
José Hinojosa Gómez, Alberto Villalobos Prieto, Raymundo Hernández Montes de Oca
- 288 Pseudoprogresión cutánea por inmunoterapia en melanoma metastásico
Ivonne Salcedo Sullk, Alejandro Noguez Ramos, Lorena López Zepeda, José Fabián Martínez-Herrera
- 292 Tumor fibroso solitario retroperitoneal: reporte de caso y revisión de la literatura
Ana Rivera García Granados, Carlos Daniel Robles Vidal, Daniel Kajomovitz Bialostozky

Historia y filosofía de la medicina

- 297 Centro de Cáncer ABC, más de una década al cuidado de pacientes oncológicos en México
Raquel Gerson Cwilich





El cáncer ahora

Cancer now

Raquel Gerson Cwilich*

Citar como: Gerson CR. El cáncer ahora. An Med ABC. 2021; 66 (4): 236-237. <https://dx.doi.org/10.35366/102922>

Planear es traer el futuro al presente para poder hacer algo por el ahora.

Alan Lakein

En los próximos años se visualiza un incremento en la incidencia del cáncer debido a los cambios epidemiológicos asociados al envejecimiento de la población y un aumento en la prevalencia como resultado de diagnósticos tempranos y de tratamientos eficaces, esto a nivel global impondrá retos importantes en la demanda de atención de los servicios sanitarios de pacientes con cáncer.¹

Las nuevas terapias han propiciado una importante reducción en la tasa de mortalidad mundial. Dos de tres personas con cáncer sobrevivirán más de cinco años² y seis de 10 enfermos de cáncer se curan, cifras que van en aumento.³ Se calcula que entre 30 y 50% de los tipos de cáncer son prevenibles mediante la adopción de hábitos saludables, vacunación, diagnóstico y tratamientos oportunos.⁴

Se prevé un aumento de 35% de nuevos casos para 2030.⁴

La investigación del cáncer muestra ser la mejor oportunidad de superar la práctica de la medicina del hoy y la del futuro. La investigación salva vidas, es la mejor inversión para los pacientes con cáncer.

Actualmente el experto en manejar pacientes con diagnósticos oncológicos tiene un enorme reto ante la mayor demanda de atención de la sociedad frente a la rápida evolución de los nuevos conceptos sobre

la biología tumoral, y de los avances en investigación que generan mayor conocimiento mediante estrategias de colaboración, diseño, medicina traslacional e innovación. La innovación no se detiene, existen más de 7,000 medicamentos en diversas fases de desarrollo,⁴ con la mentalidad dirigida hacia personalizar los tratamientos. La medicina de precisión es ya una promesa y un gran reto en la lucha contra el cáncer.

La clasificación tradicional de las enfermedades neoplásicas se hace en función del aparente órgano de origen, se procede a considerar los datos morfológicos para arribar ulteriormente a las características citogenéticas. Hoy en día, para maximizar las probabilidades de ofrecer un tratamiento eficaz el cáncer debe ser catalogado y clasificado con base en sus propiedades moleculares. La medicina personalizada requiere estrecha colaboración de un equipo multidisciplinario de especialistas⁵ para poder comprender mejor cada caso. Estamos cerca, pero aún falta mucho por entender y más por hacer para lograr que este nuevo conocimiento llegue a todos los pacientes.

La inmunoterapia es una modalidad innovadora en el tratamiento del cáncer que busca reactivar un sistema de inmunovigilancia que ha fallado ante los diversos mecanismos de escape que las células tumorales han establecido para lograr proliferar. Los nuevos anticuerpos monoclonales dirigidos contra los puntos de control inmunológico han ingresado a la práctica clínica en diversos tumores, pero aún falta

* Directora del Centro de Cáncer, Departamento de Oncología Médica. Centro Médico ABC, IAP Instituciones de Asistencia Privada, Ciudad de México.

Correspondencia: Dra. Raquel Gerson Cwilich
E-mail: rgerson1@yahoo.com



mayor conocimiento para poder incrementar el potencial terapéutico que esta clase de medicamentos pueda lograr;⁶ en la actualidad se estudian nuevos experimentos.

Desde una visión epidemiológica, la prevención del cáncer puede tener mayor impacto en la perspectiva global, para ello se debe buscar una amplia y continua educación de la población.

La identificación de las poblaciones de mayor riesgo de padecer una enfermedad oncológica va en aumento con la aplicación de las medidas más apropiadas de diagnóstico y referencia oportuna.⁷ Sin embargo, la sociedad debe tener la suficiente conciencia para cambiar hábitos asociados al cáncer, esta trascendente medida bajaría la incidencia de varios tumores.

La oncología global como comunidad científica ha experimentado un crecimiento muy importante acompañado de un aumento en el interés, capacidad y oportunidad de cimentar fundamentos sólidos para los descubrimientos del futuro. Permite redoblar esfuerzos en la diseminación del conocimiento y dedicación para erradicar el cáncer como se conoce hasta el día de hoy.⁸

POSICIÓN DEL CENTRO DE CÁNCER ABC EN EL TRATAMIENTO

El cáncer es una enfermedad muy horizontal que requiere de una institución de sólidos cimientos y valores con lo último en tecnología y líderes expertos en el manejo de diferentes tumores, que sustente la formación de recursos humanos mediante la disciplina académica, una institución que cree programas de investigación clínica y traslacional «estado del arte», un centro de atención especializada con la cultura que beneficie a los pacientes.⁹

El Centro de Cáncer ABC se seguirá enfocando en proveer educación al público, información en pro-

gramas de prevención y detección para lograr mayor impacto a largo plazo y crear conciencia de atención oportuna.

Con la visión de desarrollar los avances de la ciencia, una atención médica de vanguardia y lograr la meta de una calificación excepcional en el día a día por parte de nuestros pacientes.

«*Futuro no es lo que viene, sino lo que se va hacer*».

Raquel Gerson Cwilich

REFERENCIAS

1. Pilleron S, Soto-Perez-de-Celis E, Vignat J, Ferlay J, Soerjomataram I, Bray F et al. Estimated global cancer incidence in the oldest adults in 2018 and projections to 2050. *Int J Cancer*. 2021; 148 (3): 601-608.
2. CDC. Comunicado de Prensa; [Citado el: Jueves, 12 de marzo de 2015]; https://www.cdc.gov/spanish/mediosdecomunicacion/comunicados/p_supervivencia_cancer_081215.html
3. Europapress. Casi seis de cada 10 enfermos de cáncer se curan, según experto; [Publicado: 03/02/2020] ; Disponible en: <https://www.europapress.es/cantabria/noticia-casi-seis-cada-10-enfermos-cancer-curran-experto-20200203131902.html>
4. AMIIF. Cuatro ejes que guían la investigación y el desarrollo de terapias innovadoras; [Citado el: diciembre 9, 2019]; Disponible en: <https://amiif.org/cuatro-ejes-que-guijan-la-investigacion-y-el-desarrollo-de-terapias-innovadoras>
5. Agur Z, Elishmereni M, Kheifetz Y. Personalizing oncology treatments by predicting drug efficacy, side-effects, and improved therapy: mathematics, statistics, and their integration. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Syst Biol Med*. 2014; 6 (3): 239-253.
6. Helmy KY, Patel SA, Nahas GR, Rameshwar P. Cancer immunotherapy: accomplishments to date and future promise. *Ther Deliv*. 2013; 4 (10): 1307-1320.
7. Vineis P, Wild CP. Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet*. 2014; 383 (9916): 549-557.
8. Gopal S, Sharpless NE. Cancer as a global health priority. *JAMA*. 2021.
9. Kaasa S, Loge JH, Aapro M, Albreht T, Anderson R, Bruera E et al. Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol*. 2018; 19 (11): e588-e653.



Sensibilidad *in vitro* a quimioterapia como posible herramienta de medicina personalizada en pacientes con cáncer y ascitis maligna. Iniciativa del Centro Médico ABC

In vitro chemotherapy sensitivity as a potential personalized medicine tool in cancer patients with malignant ascites. An ABC Medical Center Initiative

Alejandro Noguez Ramos,* Daniela Shveid Gerson,* Diana Alejandra Villegas Osorno,* Alberto Villalobos Prieto,* Juan Alberto Serrano Olvera,* Guillermo Manuel Olivares Beltrán,* Jesús Miguel Lázaro León,* Gabriela Olivia Regalado Porras,* Christian Patricio Camacho Limas,* Eric Alejandro García López,‡,§ Laura Daniela Campos Alvarado,¶ Héctor Murrieta González,|| Alejandro Zentella Dehesa,‡,**,‡‡ Raquel Gerson Cwilich§§

Citar como: Noguez RA, Shveid GD, Villegas ODA, Villalobos PA, Serrano OJA, Olivares BGM et al. Sensibilidad *in vitro* a quimioterapia como posible herramienta de medicina personalizada en pacientes con cáncer y ascitis maligna. Iniciativa del Centro Médico ABC. An Med ABC. 2021; 66 (4): 238-248. <https://dx.doi.org/10.35366/102923>

RESUMEN

Introducción: Es imperativo desarrollar herramientas para elegir quimioterapia en pacientes con cáncer metastásico previamente tratados con varias líneas de quimoterapia. Estudios de sensibilidad a quimioterapia dilatan tiempo valioso para un paciente en este escenario, efectuarlo a partir de ascitis reduce considerablemente el tiempo necesario.

ABSTRACT

Introduction: In patients with metastatic cancer, it is imperative to develop tools for choosing chemotherapy. Chemotherapy sensitivity studies take months, doing it from ascites fluid considerably reduces the needed time. **Objective:** To evaluate the chemotherapy sensitivity in primary cultures of malignant cells obtained from ascites

* Departamento de Oncología Médica. Centro Médico ABC, IAP.

‡ Unidad de Bioquímica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

§ Departamento Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Campus Xochimilco.

¶ Tesista de licenciatura. Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México.

|| Jefe del Departamento de Tomografía. División de Radiología e Imagen Molecular. Centro Médico ABC, IAP.

** Centro de Investigación. Centro Médico ABC, IAP.

‡‡ Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental. Instituto

de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

§§ Directora del Centro de Cáncer, Departamento de Oncología Médica. Centro Médico ABC, IAP.

Ciudad de México, México.

Correspondencia:

Dra. Raquel Gerson Cwilich

E-mail: rgerson1@yahoo.com

Recibido: 26/05/2021. Aceptado: 11/11/2021.



Objetivo: En cultivos primarios de células malignas obtenidas de ascitis evaluar la sensibilidad de quimioterapia para generar una herramienta de medicina personalizada. **Material y métodos:** Ensayo clínico en pacientes con cáncer metastásico y ascitis maligna del Centro Médico ABC. A partir de ascitis se obtuvieron cultivos celulares de cada paciente y fueron expuestos a diferentes quimioterapias, evaluamos la sensibilidad de acuerdo con el porcentaje de muerte celular. La concordancia entre la progresión a quimioterapia y su resistencia *in vitro* se reportó como total, parcial o nula. **Resultados:** Se incluyeron 24 pacientes. La mayoría mujeres 13 (54.1%), la edad media fue 61 ± 16.1 años, 75% tenían ECOG 1-2, la mediana de líneas de tratamiento fue 2(RIC 1-4). Los tumores primarios fueron páncreas siete (29.1%), mama seis (25%), colorrectal cinco (20.8%), hepatocelular tres (12.5%), colangiocarcinoma dos (8.3%) y peritoneo, uno (4.1%). En 20 muestras (80%) se logró establecer el cultivo celular. La concordancia parcial o total se encontró en 11 pacientes (55%), por tumor primario fue de 100% en peritoneo, 83% en páncreas, 60% en colorrectal, 50% en colangiocarcinoma, 25% mama y 0% en hepatocelular. **Conclusiones:** Cultivar células neoplásicas a partir de ascitis y exponerlas a quimioterapia es factible y se realiza en dos semanas. La concordancia entre la resistencia a quimioterapia *in vitro* y la progresión clínica fue notoria en cáncer de peritoneo, páncreas y colorrectal.

Palabras clave: Cultivo celular, ascitis maligna, cáncer metastásico, medicina personalizada.

Nivel de evidencia: III

Abreviaturas:

QT = Quimioterapia.
CMABC = Centro Médico ABC.
DE = Desviación estándar.

INTRODUCCIÓN

Se estima que la enfermedad metastásica es la causa de aproximadamente 90% de las muertes por cáncer.¹ Con nuevos y mejores esquemas de tratamiento, la supervivencia de la mayoría de los pacientes con cáncer metastásico ha aumentado. En todos los tipos de cáncer evaluados como un conjunto se estimó una mejoría en la supervivencia a cinco años de aproximadamente 17%.²

Este aumento de supervivencia lleva consigo el incremento del número de pacientes candidatos a recibir más de dos líneas de tratamiento. Basados en ensayos clínicos aleatorizados fase 3, las sociedades internacionales de oncología dan una pauta de tratamiento en las primeras líneas,^{3,4} con nivel de evidencia 1. No obstante, en líneas subsecuentes la calidad de la información en la que se basan las recomendaciones disminuye considerablemente.

El escenario de un paciente con cáncer metastásico multitratado es cada vez más común y es todo un reto para el oncólogo médico. Es imperativo de-

in order to generate a personalized medicine tool. **Material and methods:** Clinical trial in patients with metastatic cancer and malignant ascites at the ABC Medical Center. Cell cultures were obtained from each patient and they were exposed to different chemotherapy's, according to the cell death percentage we evaluated the sensitivity. The concordance between progression to chemotherapy and its resistance *in vitro* was reported as: total, partial or null. **Results:** 24 patients were included. Most women 13 (54.1%), the mean age was 61 ± 16.1 years, 75% had ECOG 1-2, the lines treatment median was 2 (IQR 1-4). The primary tumors were pancreas 7 (29.1%), breast 6 (25%), colorectal 5 (20.8%), hepatocellular 3 (12.5%), cholangiocarcinoma 2 (8.3%), and peritoneum 1 (4.1%). Cell culture was established in 20 samples (80%). Partial or total concordance was found in 11 patients (55%), according to primary tumor was 100% in peritoneum, 83% in pancreas, 60% in colorectal, 50% in cholangiocarcinoma, 25% in breast and 0% in hepatocellular. **Conclusions:** Culturing neoplastic cells from ascites and exposing them to chemotherapy is feasible and can be performed in two weeks. The concordance between *in vitro* chemotherapy resistance and clinical progression was notable in peritoneal, pancreatic, and colorectal cancer.

Keywords: Cell culture, malignant ascites, metastatic cancer, personalized medicine.

Level of evidence: III

sarrollar herramientas que ayuden al clínico a tomar mejores decisiones.

La ascitis maligna es un signo de carcinomatosis peritoneal y representa aproximadamente 10% de todos los casos de ascitis.⁵ La etiología principal es el cáncer de ovario (25-28%).⁶

Sin embargo, se puede observar en otro tipo de tumores como endometrio, trompa de Falopio, mama, colon, pulmón, páncreas o hígado.⁷ Incluso con tratamiento, la supervivencia global de los pacientes con ascitis maligna es mala, se estima una mediana de supervivencia de 5.6 meses.⁸

La medicina personalizada es un término genérico sin una definición clara, y puede incorporar biomarcadores, pero también utiliza preferencias del paciente, factores sociales, factores económicos con el objetivo principal de seleccionar «el tratamiento adecuado para el paciente adecuado en el momento adecuado».⁹ La medicina que trata a cada paciente por igual debe terminar. Cada paciente, cada neoplasia, cada célula, cada gen son diferentes. Utilizar la quimiosensibilidad a la quimioterapia (QT) para dirigir el tratamiento en pacientes con cáncer metastásico ha generado éxitos reportados.¹⁰

Dirigir un tratamiento con herramientas que puedan predecir la sensibilidad o resistencia a los

fármacos empleados no es una idea nueva. Los antibiogramas fueron descritos hace más de 70 años y se emplean cotidianamente para el tratamiento de infecciones bacterianas con tasas de éxito notables.¹¹ Tecnologías con xenotrasplantes o generación de tumores en modelos murinos para evaluar la sensibilidad a QT han mostrado resultados prometedores. Sin embargo, estos abordajes no son baratos y el tiempo que requiere es de cuatro a seis meses.^{12,13} En pacientes con cáncer metastásico el tiempo es valioso, estos meses pueden ser toda su vida restante.

La capacidad de cultivar y caracterizar células recién aisladas de ascitis ofrece un importante sistema experimental que se asemeja más a la situación del paciente, proporcionando una mejor herramienta para desarrollar posibles intervenciones con mayor aplicabilidad terapéutica.¹⁴

Cultivar células neoplásicas suspendidas en líquido de ascitis es factible, reproducible, estandarizado, relativamente barato y rápido. Tener el número de células necesarias para realizar ensayos de sensibilidad a QT tomaría aproximadamente 10 días.^{15,16} El tiempo necesario para obtener células tumorales de cada paciente a partir de líquido de ascitis es mucho menor en comparación con el necesario a partir de tejido sólido.

Con estos antecedentes planteamos estandarizar la técnica de cultivo de células malignas a partir de líquido de ascitis, exponer los cultivos a diferentes esquemas de agentes citotóxicos, evaluar la resistencia a QT *in vitro* y su concordancia con la exposición a QT previa en pacientes con cáncer metastásico con el objetivo de desarrollar una herramienta para la elección de QT.

Objetivo: desarrollar una herramienta clínica para elegir un esquema de tratamiento personalizado para pacientes multitratados en un lapso breve; utilizando cultivos primarios de células neoplásicas obtenidas de líquido de ascitis de pacientes con cáncer, y evaluar la sensibilidad en cultivos celulares con diferentes esquemas de QT.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un ensayo clínico realizado en el Centro Médico ABC (CMABC). El protocolo fue aprobado por nuestro centro con registro ABC 19-31. Previo consentimiento informado, del 21 de junio de 2019 al 28 de febrero de 2021 se incluyeron pacientes con cáncer metastásico y ascitis a los que se les realizó una paracentesis por motivos independientes a nuestro protocolo.

Las muestras fueron centrifugadas a 2,500 rpm por cinco minutos para obtener un pellet celular. Se descartó el líquido sobrenadante. El pellet de células

se suspendió en medio de cultivo y se tomó una alícuota para el conteo de células. Las células obtenidas de cada paciente se sembraron en medio de cultivo RPMI 1,640, suplementado con 10% de suero fetal bovino. Se incubaron a 37 °C en una atmósfera de 5% CO₂ con 100% de humedad relativa. El cultivo celular se expandió durante 96 horas y la proliferación celular se monitoreaba a través de la aparición de figuras mitóticas. Las células se cosecharon y cuantificaron para generar cultivos en monocapa (2D) y esferoides (3D).

Las células para el cultivo en 3D en lugar de ser sembradas en placas Petri p-60, se sembraron 100 µL de suspensión celular (aproximadamente 30,000 cel/cm²) en la microplaca formadora de esferoides con una superficie de ultra baja adherencia. La microplaca se incubó a 37 °C a 5% CO₂ en 100% de humedad, durante 48 horas para la formación del esferoide. Cada tercer día se cambiaba el medio de cultivo suplementado hasta que las células alcanzaron confluencia y se realizó el antibiograma.

Los cultivos celulares fueron expuestos a diversos esquemas de QT. La concentración farmacológica empleada en los ensayos *in vitro* emula la concentración sérica en el paciente. Para cada fármaco se utilizaron tres dosis: 0.1x, 1.0x y 10x de la dosis farmacológica estándar indicada en la clínica. Después de 48 horas de exposición a los fármacos evaluamos la viabilidad de los cultivos celulares y se reportó el porcentaje de muerte celular.

Al final del experimento los cultivos 2D fueron teñidos con cristal violeta y los 3D con azul de tripano. Después los cultivos 2D fueron lavados con PBS para remover el excedente de colorante, tratados con ácido acético para recuperar el colorante absorbido por las células y este colorante fue leído en un espectrofotómetro. La absorbancia es proporcional al número de células sobrevivientes. Después de 50% de muerte celular se reportó sensibilidad y menor al 50% resistencia al esquema de QT evaluado.

Analizamos entonces la relación entre los patrones de resistencia celular *in vitro* y la evolución clínica previa de cada paciente.

La QT utilizada fue: cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, paclitaxel, docetaxel, irinotecan, topotecan, doxorrubicina, gemcitabina y 5-fluorouracilo.

RESULTADOS

Se identificaron 24 pacientes con cáncer metastásico y ascitis maligna, todos aceptaron participar en el protocolo. Un paciente participó en dos ocasiones en diferentes momentos de su tratamiento.

Tabla 1: Características basales de la población. N = 24.

	n (%)
Edad	61 ± 16.1
Hombres	11 (45.9)
Mujeres	13 (54.1)
Antecedentes heredofamiliares de cáncer	12 (50)
Antecedente de tabaquismo	8 (33.3)
ECOG	
1	9 (37.5)
2	9 (37.5)
3	3 (12.5)
4	3 (12.5)
Línea de tratamiento	2 (RIC 2-4)
Número de drogas a las que progresó	3 (RIC 1-5)
Tumor primario	
Páncreas	7 (29.1)
Mama	6 (25.0)
Colorrectal	5 (20.8)
Carcinoma hepatocelular	3 (12.5)
Colangiocarcinoma	2 (8.3)
Peritoneo	1 (4.1)

ECOG = Escala del Eastern Cooperative Oncology Group, RIC = Rango Intercuartil. (Libre distribución).

La mayoría de los pacientes fueron mujeres 13 (54.1%), la media de edad fue de 61 ± 16.1 años, 50% tenían antecedentes heredofamiliares de cáncer, 33% antecedente de tabaquismo, 75% de los pacientes tenían ECOG 1-2, la mediana de líneas de tratamiento fue de 2 (RIC 1-4). Los tumores primarios fueron páncreas siete (29.1%), mama seis (25%), colorrectal cinco (20.8%), carcinoma hepatocelular tres (12.5%), colangiocarcinoma dos (8.3%) y peritoneo uno (4.1%) (**Tabla 1**).

En 20 muestras (80%) se logró establecer el cultivo celular, en cinco (20%) no hubo crecimiento celular (**Figuras 1 y 2**). La tasa de obtención de cultivo celular fue de:

1. Colangiocarcinoma 100% (N = dos)
2. Peritoneo 100% (N = uno)
3. Páncreas 85.7% (N = siete)
4. Colorrectal 83% (N = cinco)
5. Carcinoma hepatocelular 75% (N = tres)
6. Mama 66% (N = seis)

Se realizaron 20 ensayos de sensibilidad a quimioterapia. La media de drogas probadas por muestra fue de 8 ± 1.8 (**Figura 3**).

La mediana de muerte celular por droga fue:

1. Cisplatino 47% (significado RIC 38-73)
2. Carboplatino 9% (RIC 5-16)
3. Oxaliplatino 27% (RIC 19-34)
4. Paclitaxel 40% (RIC 31-54)
5. Docetaxel 90% (RIC 87-94)
6. Irinotecan 33% (RIC 22-41)
7. Topotecan 15% (RIC 21-37)
8. Doxorrubicina 49 (RIC 26-79)
9. Gemcitabina 56% (RIC 49-62%)
10. 5-Fluorouracilo 29% (RIC 22-44).

Los datos de muerte celular *in vitro* por agente de quimioterapia de todos los pacientes se muestran en la **Tabla 2**. Dado que algunos fármacos no eran relevantes para el tratamiento, no existen resultados para esos fármacos. Con fines de homogeneidad en la presentación de los resultados los fármacos no probados se identifican como NP (no probados) (**Tabla 2**).

La relación maniobra-resultado, es decir, la concordancia entre la progresión a citotóxicos previos y la resistencia a quimioterapia *in vitro* se analizaron por tumor primario. Definimos tres patrones de concordancia.

1. Concordancia total: las drogas a las que había progresado mostraban resistencia *in vitro*.



Figura 1: Células tumorales en cultivo celular vistas al microscopio.

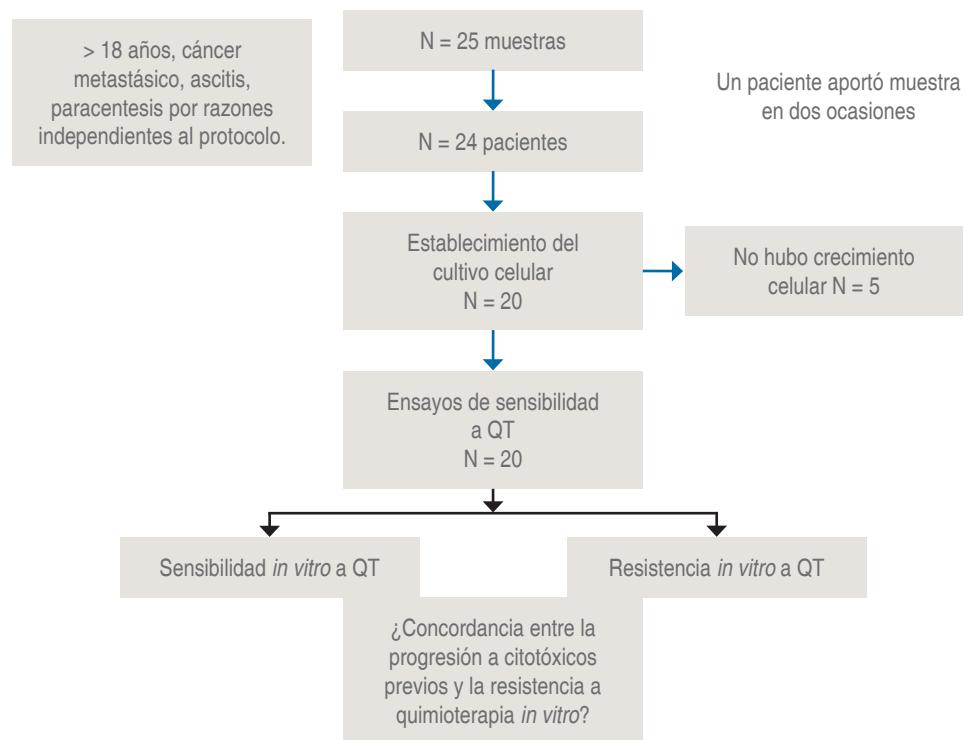
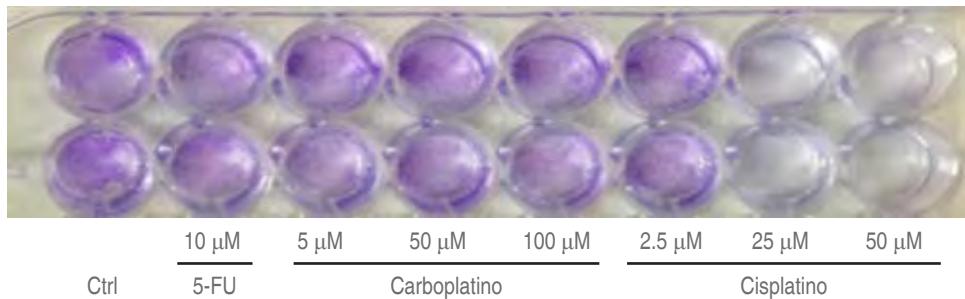


Figura 2:

Diagrama de flujo.
QT = Quimioterapia, Sensibilidad *in vitro* a QT = muerte celular > 50%, Resistencia *in vitro* a QT = Muerte celular < 50%.



Valoración de viabilidad con cristal violeta, imagen representativa de los pozos teñidos al final de las 48 horas de la exposición a citotóxicos. Los pozos muestran por duplicado la tinción de un ensayo particular. La intensidad de la tinción es proporcional a la viabilidad celular. La cuantificación se hizo solubilizando el colorante en isopropanol/agua y leyendo su absorbancia en el espectrofotómetro. El porcentaje de muerte se calculó tomando como 100% los pozos sin células.

- Concordancia parcial: algunas de las drogas a las que había progresado mostraban resistencia *in vitro*.
- Concordancia nula: no hay relación entre la progresión y la resistencia *in vitro*.

La concordancia parcial o total entre la resistencia a quimioterapia *in vitro* y la progresión clínica se encontró en 11 pacientes (55%) y fue nula en nueve (45%). La concordancia por tumor primario fue de 100% de peritoneo, 83% en cáncer de páncreas, 60% en cáncer colorrectal, 50% en colangiocarcinoma, 25% en cáncer de mama y 0% en carcinoma hepatocelular.

Concordancia por tumor primario

Se incluyeron dos pacientes con colangiocarcinoma, uno de ellos en cuarta línea de tratamiento, el cual muestra resistencia *in vitro* a las drogas a las que fue expuesto el paciente previamente y un paciente sin exposición a citotóxicos previos.

Se analizaron cinco pacientes con cáncer colorrectal metastásico, la mediana de líneas de tratamiento en este grupo fue de dos. Todos a partir de líquido de ascitis. Dos pacientes mostraron concordancia total entre la resistencia *in vitro* y la progre-

Figura 3:

Cultivo 2D.

Tabla 2: Muerte celular por tumor primario y tipo de quimioterapia en líquido de ascitis.

Identificación	Primario	Línea	Cisplatino	Carboplatino	Oxíplatino	Pacitaxel	Docetaxel	Irinotecan	Topotecan	Etopósido	Doxorubicina	Gemcitabina	5FU
AAALC3	Colangiocarcinoma	4	71.6 (2.9)	7.1 (1.4)	28.5 (3.0)	53.8 (0.4)	94.7 (0.1)	20.3 (3.4)	NP	NP	NP	59.6 (2.8)	24.1 (3.6)
LUCALC4	Colangiocarcinoma	0	45.6 (1.6)	6.7 (4.4)	35.8 (4.5)	47.3 (1.2)	87.0 (0.5)	31.5 (3.2)	37.2 (2.2)	NP	29.3 (1.8)	37.2 (2.2)	29.3 (1.8)
LUCALC12	Colorrectal	3	40.8 (3.5)	5.9 (2.1)	19.4 (0.9)	36.6 (2.2)	83.6 (0.4)	19.9 (3.6)	12.7 (9.3)	NP	NP	59.3 (2.0)	21.3 (2.0)
YDLC10	Colorrectal	2	20.5 (4.6)	NP	42.1 (0.8)	25.9 (3.2)	97.7 (0.7)	NP	27.7 (3.2)	NP	64	NP	31.8 (0.8)
AAALC7	Colorrectal	0	65.0 (1.4)	4.2 (4.4)	26.6 (3.3)	50.1 (4.7)	90.3 (1.7)	26.2 (4.9)	NP	NP	NP	56.8 (3.8)	27.6 (3.5)
AAALC10	Colorrectal	1	76.1 (1.7)	5 (4.3)	18 (2.8)	38.2 (4.8)	90.8 (0.3)	29.8 (3.6)	NP	NP	NP	56.6 (0.1)	25.3 (1.6)
YUSLC3	Colorrectal	2	18.7 (4.5)	8.3 (2.5)	19.4 (3.7)	NP	90.3 (1.1)	21.8 (3.8)	16 (2.9)	NP	NP	41.4 (1.5)	72.6 (1.3)
ONCOLC1	C Hepatocelular	2	77.8 (0.7)	16.6 (5.5)	40.6 (5.6)	65.8 (4.1)	94.6 (0.5)	44.9 (4.9)	NP	NP	NP	65.3 (4.6)	26.8 (4.3)
AAALC5	C Hepatocelular	1	70.1 (0.8)	10.0 (2.2)	30.2 (3.1)	62.1 (0.4)	94.9 (0.02)	42.1 (2.6)	NP	NP	NP	49.5 (2.7)	53.0 (0.2)
AAALC2	Mama	2	78.6 (1.1)	17.0 (3.6)	23.6 (3.8)	43.5 (2.4)	96.0 (0.5)	38.7 (3.8)	NP	NP	NP	96.6 (0.4)	67.7 (3.6)
YDA705	Mama	2	10 (1.0)	NP	NP	14.0 (1.2)	NP	NP	NP	NP	NP	72.0 (2.0)	NP
LUCALC13	Mama	3	69.5 (2.3)	19.2 (3.4)	25.1 (4.2)	36.2 (6.8)	87.8 (0.2)	15.7 (3.8)	15.9 (3.4)	NP	NP	NP	20 (4.3)
AAALC13	Mama	2	42.9 (4.9)	2.1 (4.2)	30.4 (6.1)	40.5 (3.2)	94.0 (0.2)	35.3 (0.3)	NP	NP	NP	57.0 (1.5)	37.1 (1.4)
AAALC4	Páncreas	1	NP	NP	33.7 (2.2)	NP	NP	34.7 (0.9)	NP	NP	NP	44.9 (2.8)	33.9 (3.0)
YDLCAP8	Páncreas	2	NP	NP	10.0 (1.0)	8.0 (1.1)	NP	NP	NP	NP	NP	62.0 (2.0)	4.0 (1.1)
LUCALC14	Páncreas	3	41 (3.2)	9.8 (0.4)	19.2 (1.9)	40.5 (0.5)	79.6 (1.1)	24.6 (3.2)	37.9 (6.2)	NP	NP	NP	29.5 (7.8)
ABCLC1	Páncreas	2	76.2 (2.7)	11.9 (3.7)	39.3 (2.9)	66.2 (5.6)	93.2 (0.1)	38.9 (1.9)	NP	NP	NP	76.08 (2.1)	58.0 (3.5)
AAALC8	Páncreas	1	36.3 (3.6)	2.3 (0.3)	27.0 (4.5)	32.9 (3.9)	89.8 (0.3)	46.3 (2.5)	NP	NP	NP	50.8 (1.7)	44.6 (1.4)
ABCLC6	Páncreas	2	47.7 (0.7)	18.5 (0.1)	28.5 (1.2)	57.0 (0.2)	90.1 (0.3)	45.1 (9.5)	NP	NP	NP	55.3 (0.5)	43.2 (4.8)
YDLCP4	Páncreas	5	30.8 (0.5)	NP	14.0 (0.7)	27.0 (1.6)	NP	NP	NP	NP	NP	26.0 (2.0)	9.0 (0.2)

R = resistencia = muerte celular < 50% con la dosis farmacológica 1.0X. NP = fármaco no probado. 5FU = 5 fluorouracilo.

Tabla 3: Concordancia entre la progresión a citotóxicos previos y la resistencia a quimioterapia *in vitro* dependiendo del tumor primario.

Identificación	Tumor primario	Línea	Drogas a las que progresó	Resistencia <i>in vitro</i>	Sensibilidad <i>in vitro</i>	Concordancia
AAALC3	Colangiocarcinoma	4	5 FU Irinotecan Oxaliplatino carboplatino Gemcitabina NAB Paclitaxel Pemetrexed Bevacizumab	5 FU Irinotecan Oxaliplatino Carboplatino	Cisplatino Paclitaxel Docetaxel Gemcitabina	Total
LUCALC4	Colangiocarcinoma	0	Ninguna	Cisplatino Carboplatino Oxaliplatino Paclitaxel Irinotecan Topotecan Doxorrubicina Gemcitabina	Docetaxel	Nula
LUCALC12	Colorrectal	3	5 FU Oxaliplatino Irinotecan Bevacizumab	5 FU Oxaliplatino Irinotecan Cisplatino Carboplatino Paclitaxel Topotecan	Docetaxel Gemcitabina	Total
YDLC10	Colorrectal	2	Oxaliplatino Capecitabina	Oxaliplatino 5 FU Carboplatino Paclitaxel Topotecan	Docetaxel Doxorrubicina	Total
AAALC7	Colorrectal	0	Ninguna	Carboplatino Oxaliplatino (26%) Paclitaxel Irinotecan 5 FU (27%)	Cisplatino Docetaxel Gemcitabina	Nula
AAALC10	Colorrectal	1	Ninguna (dos ciclos de FOLFOX)	Carboplatino Oxaliplatino (18%) Paclitaxel Irinotecan 5 FU (25%)	Cisplatino Docetaxel Gemcitabina	Nula
YUSLC3	Colorrectal	2	Oxaliplatino Irinotecan Capecitabina 5 FU	Oxaliplatino Irinotecan Cisplatino Carboplatino Irinotecan Topotecan Gemcitabina	Docetaxel 5 FU	Parcial
ONCOLC1	Hepatocelular	2	Sorafenib Nivolumab	Carboplatino Oxaliplatino Irinotecan 5 FU	Cisplatino Paclitaxel Docetaxel Gemcitabina	Nula

Continúa la Tabla 3: Concordancia entre la progresión a citotóxicos previos y la resistencia a quimioterapia *in vitro* dependiendo del tumor primario.

Identificación	Tumor primario	Línea	Drogas a las que progresó	Resistencia <i>in vitro</i>	Sensibilidad <i>in vitro</i>	Concordancia
AAALC5	Hepatocelular	1	Nivolumab	Carboplatino Oxaliplatino Irinotecan Gemcitabina	Cisplatino Paclitaxel Docetaxel 5 FU	Nula
AAALC2	Mama (Luminal B)	2	Palbociclib Fulvestrant	Carboplatino Oxaliplatino Paclitaxel Irinotecan 5 FU	Cisplatino Docetaxel Doxorrubicina Gemcitabina	Nula
YDA705	Mama (Luminal B)	2	Palbociclib Exemestano	Cisplatino Paclitaxel 5 FU	Doxorrubicina	Nula
LUCLC13	Mama (Luminal A)	3	Palbociclib Letrozol Fulvestrant	Carboplatino Oxaliplatino Paclitaxel Irinotecan Topotecan 5 FU	Cisplatino Docetaxel	Nula
AAALC13	Mama (Luminal B)	2	Paclitaxel Doxorrubicina Palbociclib Letrozol Goserelina	Paclitaxel Cisplatino Carboplatino Oxaliplatino Irinotecan 5 FU	Docetaxel Gemcitabina	Parcial
AAALC4	Páncreas	1	5 FU Oxaliplatino	Oxaliplatino Irinotecan Gemcitabina		Total
YDLCAP8	Páncreas	2	5 FU Oxaliplatino Irinotecan	5 FU Oxaliplatino Paclitaxel	Gemcitabina	Total
LUCLC14	Páncreas	3	5 FU Irinotecan Oxaliplatino NAB Paclitaxel Gemcitabina	5 FU Irinotecan Oxaliplatino Paclitaxel Cisplatino Carboplatino Topotecan	Docetaxel	Total
ABCLC1	Páncreas	2	Irinotecan Oxaliplatino 5 FU	Irinotecan Oxaliplatino Carboplatino	5 FU Cisplatino Paclitaxel Docetaxel	Parcial
AAALC8	Páncreas	1	Ninguna (<i>Un ciclo de FOLFOX</i>)	Cisplatino Carboplatino Oxaliplatino Paclitaxel Irinotecan Gemcitabina 5 FU	Docetaxel Gemcitabina	Nula

Continúa la Tabla 3: Concordancia entre la progresión a citotóxicos previos y la resistencia a quimioterapia *in vitro* dependiendo del tumor primario.

Identificación	Tumor primario	Línea	Drogas a las que progresó	Resistencia <i>in vitro</i>	Sensibilidad <i>in vitro</i>	Concordancia
AAALC6	Páncreas	2	Cisplatino Gemcitabina	Cisplatino Carboplatino Oxaliplatino Irinotecan 5 FU	Paclitaxel Docetaxel Gemcitabina	Parcial
YDLCP4 Peritoneo	Peritoneo	5	Cisplatino Paclitaxel Doxorrubicina Carboplatino Durvalumab Ciclofosfamida Bevacizumab Gemcitabina	Cisplatino Paclitaxel Doxorrubicina 5 FU		Total

Total: las drogas a las que progresó muestran resistencia. Parcial: algunas drogas a las que progresó muestran resistencia. Nula: no hay relación entre la progresión y la resistencia. Con negritas se resaltan aquellos fármacos a los que el paciente progresó previamente y muestran resistencia *in vitro*.
5 FU = 5 Fluorouracilo.

sión clínica, un paciente concordancia parcial y dos pacientes concordancia nula. Un paciente participó en dos ocasiones, antes del inicio del tratamiento y después de tratamiento combinado con 5 Fluorouracilo y Oxaliplatino (AAALC7 y AAALC10). Es interesante observar que la muerte celular con esas dos drogas disminuyó después de la exposición a la quimioterapia.

Se analizaron dos pacientes con carcinoma hepatocelular metastásico a partir de líquido de ascitis, con una y dos líneas de tratamiento previas, ambos mostraron concordancia nula entre la resistencia *in vitro* y la progresión clínica.

Se analizaron cuatro pacientes con cáncer de mama metastásico, todas de inmunofenotipo luminal, la mediana de líneas de tratamiento en este grupo fue de dos, tres pacientes habían recibido tratamiento hormonal, sólo una había recibido QT. La paciente con quimioterapia mostró concordancia parcial entre la resistencia *in vitro* y la progresión clínica y las tres pacientes con tratamientos hormonales se catalogaron como concordancia nula por mostrar resistencia a esquemas de quimioterapia.

Se analizaron seis pacientes con cáncer de páncreas metastásico. Los cinco pacientes que habían sido expuestos y progresaron a alguna línea citotóxica mostraron algún tipo de concordancia, tres totales y dos parciales. Un paciente con concordancia nula sin progresión previa.

Se analizó un paciente con cáncer de peritoneo metastásico. Tenía cinco líneas de tratamiento y mostró concordancia total entre la resistencia *in vitro* y la progresión clínica (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Presentamos los resultados de un ensayo clínico en pacientes con cáncer metastásico y ascitis maligna. A partir del líquido de ascitis se obtuvieron cultivos primarios de células neoplásicas de cada paciente y fueron expuestos a diferentes esquemas de QT para reportar sensibilidad o resistencia de acuerdo con el porcentaje de muerte celular.

El objetivo primario de este estudio fue analizar la concordancia entre la resistencia *in vitro* y la progresión clínica; sin embargo, otra fortaleza de este estudio es demostrar la factibilidad de realizar estos ensayos en un tiempo razonablemente corto para poder proponerlos como una herramienta de toma de decisiones para el médico oncólogo.

Consideramos que las debilidades de este ensayo clínico son: no poder utilizar fármacos que requieran mecanismos de primer paso y no poder utilizar medicamentos que requiera el sistema inmunológico para su acción, como es el caso de la inmunoterapia.

En cinco muestras no fue posible establecer un cultivo primario de células malignas, probablemente porque se trataba de líquidos de ascitis no maligna. Para responder esta cuestión incluiremos en un fu-

turo a pacientes con ascitis de etiología no maligna como controles internos.

Un dato discutible es el porcentaje de muerte celular que debemos considerar como punto de corte entre sensibilidad y resistencia. Utilizamos el punto que han propuesto diversos autores.¹⁷

Sin embargo, en futuros ensayos consideraremos que puede variar de acuerdo con el sitio primario y los esquemas de QT utilizados en el paciente previamente.¹⁷⁻¹⁹

La lógica inclina a pensar que las células derivadas de pacientes con tumores malignos que aún no son expuestos a ningún tratamiento citotóxico deberían ser sensibles a los esquemas de primera línea; sin embargo, no es así en todos los casos,^{20,21} pues puede existir resistencia a QT intrínseca, independientemente de la exposición previa a los fármacos. También debemos considerar que muchos de los esquemas de tratamiento son combinados, dos drogas que muestran resistencia *in vitro* por separado podrían mostrar tasa de respuesta objetiva en la clínica cuando se utilicen de forma combinada.

La discordancia entre la resistencia *in vitro* y la progresión clínica no es necesariamente una debilidad del ensayo clínico o un error en los ensayos. Se puede tratar de pacientes que han progresado a ciertas quimioterapias y continúan mostrando sensibilidad, lo que puede ayudar al clínico a continuar utilizando esta droga en esquemas combinados, como pasa con el 5 Fluorouracilo en cáncer colorrectal.²² Otra posibilidad es que se trate de un tumor que es intrínsecamente resistente a ciertos esquemas de QT, dato útil para el médico oncólogo al momento de seleccionar la siguiente línea de tratamiento.

Las células cultivadas muestran rasgos de inmortalidad y malignidad; sin embargo, no sabemos si tienen la capacidad de generar tumores o si estamos seleccionando clones con este procedimiento. Actualmente en otra línea de investigación de nuestro centro se están inoculando estas células en ratones atípicos en aras de comprobar su tumorigenidad. Asimismo, en el futuro contemplamos poder ser capaces de determinar la sensibilidad a agentes biológicos e inmunológicos.

Si los pacientes muestran tasa de respuesta objetiva después de la exposición a tratamientos que evidenciaron sensibilidad *in vitro*, será la siguiente fase de este ensayo clínico. El líquido de ascitis no es el único que nos puede aportar células malignas, estamos realizando ensayos similares en líquidos obtenidos a partir de toracocentesis y valoramos expandirlos a líquido cefalorraquídeo y orina.

Presentamos una estrategia innovadora de medicina personalizada con posible uso clínico en los próximos años.

CONCLUSIONES

Cultivar células neoplásicas a partir de líquido de ascitis en pacientes con cáncer es factible, se puede obtener de procedimientos programados y ofrece una alternativa menos invasiva en comparación con una biopsia. Realizar ensayos de sensibilidad a diferentes esquemas de QT en estos cultivos es factible y se puede de hacer en un periodo aproximado de dos semanas.

La concordancia entre la resistencia a quimioterapia *in vitro* y la progresión clínica fue notoria en los pacientes con cáncer de páncreas y cáncer de peritoneo. Fue parcial en el grupo de cáncer de colon, co-angiocarcinoma o mama y fue nula en los pacientes con carcinoma hepatocelular.

Al realizar el ensayo en el mismo paciente en dos puntos diferentes del tratamiento demostramos que los resultados son reproducibles y que el porcentaje de muerte celular disminuye después de que el paciente fue expuesto a cada quimioterapia, lo que sugiere el inicio de mecanismos de resistencia a quimioterapia en los pacientes después de la exposición a quimioterapia.

Este tipo de ensayos podrían servir como una herramienta de medicina personalizada para documentar de forma objetiva y cuantitativa la sensibilidad y resistencia a diferentes quimioterapias en pacientes con cáncer metastásico e incluso, podría en un futuro ser una plataforma de sensibilidad individual en fases más tempranas de la enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo refleja una pequeña fracción de un esfuerzo global. Agradecemos a los residentes y tratantes de oncología médica del CMABC y al Dr. José Luis Ventura Gallegos por la infraestructura para el desarrollo de cultivos celulares.

REFERENCIAS

1. Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis. *Science*. 2011; 331 (6024): 1559-1564.
2. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson B et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017; 109 (9): djx030.
3. National Comprehensive Cancer Network. [Internet]. [Consulted 01 May 2021]. Available in: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx

4. European Society for Medical Oncology. [Internet]. [Consulted 01 May 2021]. Available in: <https://www.esmo.org/Guidelines>
5. Sangisetty SL, Miner TJ. Malignant ascites: a review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic measures. *World J Gastrointest Surg.* 2012; 4 (4): 87-95.
6. Hodge C, Badgwell BD. Palliation of malignant ascites. *J Surg Oncol.* 2019; 120 (1): 67-73.
7. Liu F, Kong X, Dou Q, Ye J, Xu D, Shang H et al. Evaluation of tumor markers for the differential diagnosis of benign and malignant ascites. *Ann Hepatol.* 2014; 13 (3): 357-363.
8. Ayantunde AA, Parsons SL. Pattern and prognostic factors in patients with malignant ascites: a retrospective study. *Ann Oncol.* 2007; 18 (5): 945-949.
9. Sigman M. Introduction: personalized medicine: what is it and what are the challenges? *Fertil Steril.* 2018; 109 (6): 944-945.
10. Abe K, Wakatsuki T, Katsushima F, Monoe K, Kanno Y, Takahashi A et al. A case of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma successfully treated with chemosensitivity test-guided systemic chemotherapy. *World J Gastroenterol.* 2009; 15 (41): 5228-5231.
11. Dufrenoy J. Les méthodes auxanographiques et leur application au dosage des antibiotiques. *Ann Parasitol Hum Comp.* 1947; 22 (5-6): 449-479.
12. Shveid D. Caracterización y perfiles moleculares de células tumorales humanas derivadas de cáncer de mama en mujeres con obesidad (Tesis de Maestría). Ciudad de México. Universidad Anáhuac. 2017.
13. Badillo LE. Caracterización biológica de células de cáncer de mama derivadas de pacientes con obesidad. (Tesis de doctorado). Ciudad de México. Universidad Nacional Autónoma de México. 2018.
14. Thériault BL, Portelance L, Mes-Masson AM, Nachtigal MW. Establishment of Primary Cultures from Ovarian Tumor Tissue and Ascites Fluid, Chapter 24. Malek A. *Ovarian Cancer: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology.* United States. Springer Science. 2013.
15. Kar R, Chawla D, Gupta B, Mehndiratta M, Wadhwa N, Agarwal R. Establishment of primary cell culture from ascitic fluid and solid tumor obtained from epithelial ovarian carcinoma patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2017; 27 (9): 2000-2005.
16. Li X, Zhu D, Li N, Yang H, Zhao Z, Li M. Characterization of ascites-derived tumor cells from an endometrial cancer patient. *Cancer Sci.* 2017; 108: 2352-2357.
17. Szulkin A, Ottos R, Hillerdal CO, Celep A, Yousef-Fadhel E, Skribek et al. Characterization and drug sensitivity profiling of primary malignant mesothelioma cells from pleural effusions. *BMC Cancer.* 2014; 14: 709.
18. Dawson TP, Iyer R V, Lea RW, Roberts P, Harris F, Ashton K et al. The MTS vs. the ATP assay for *in vitro* chemosensitivity testing of primary glioma tumour culture. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2010; 36 (6): 564-567.
19. Brigulová K, Cervinka M, Tosner J, Sedláková I. Chemoresistance testing of human ovarian cancer cells and its *in vitro* model. *Toxicol In Vitro.* 2010; 24 (8): 2108-2115.
20. Fenizia F, Lambiase M, Aurisicchio L, Normanno N, Ciliberto G, Mancini R. Human lung adenocarcinoma cell cultures derived from malignant pleural effusions as model system to predict patients chemosensitivity. *J Transl Med.* 2016; 14: 61.
21. Akiyoshia T, Wada T, Nakamurab Y. Clinical correlations with chemosensitivities measured in a simplified tritiated thymidine incorporation assay in patients with malignant effusion. *Oncology.* 1990; 47: 418-421.
22. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004; 22 (2): 229-237.



Prevalencia de mutación germinal de BRCA en mujeres jóvenes con cáncer de mama: experiencia de un Centro Privado de Tercer Nivel

Prevalence of BRCA germinal mutation among young women with breast cancer: experience in a Third Level Private Center

Daniela Vázquez Juárez,* Juan Alberto Serrano Olvera,†
Alejandro Noguera Ramos,§ Gabriela Regalado Porras,‡ Jesús M Lázaro León,‡
Guillermo Olivares Beltrán,‡ Raquel Gerson Cwilich‡,¶

Citar como: Vázquez JD, Serrano OJA, Noguera RA, Regalado PG, Lázaro LJM, Olivares BG et al. Prevalencia de mutación germinal de BRCA en mujeres jóvenes con cáncer de mama: experiencia de un Centro Privado de Tercer Nivel. An Med ABC. 2021; 66 (4): 249-257. <https://dx.doi.org/10.35366/102924>

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama en mujeres jóvenes tiene un comportamiento y biología asociados con mayor riesgo de recurrencia y muerte. El diagnóstico de cáncer de mama en mujeres jóvenes guarda fuerte asociación con la presencia de mutaciones genéticas, principalmente en el gen BRCA. Sin embargo, no se ha observado una asociación entre la presencia de mutaciones genéticas heredadas y el pronóstico. **Objetivo:** Describir la prevalencia y analizar las características clínico-patológicas de mujeres, < 50 años con cáncer de mama, con y sin mutación germinal de BRCA. **Material y métodos:** Estudio descriptivo, observacional, transversal de mujeres < 50 años con cáncer de mama con y sin mutación germinal de BRCA que recibieron tratamiento en un Centro Médico Privado de Tercer Nivel. **Resultados:** Se identificaron 53 mujeres con cáncer de mama < 50 años y resultado de panel genético. La mediana de edad fue 40 años (27-50), 55% fue < 40 años y 30/53 (56.6%) reportaron mutaciones en el panel genético. Mutación de BRCA1 y/o BRCA2 en nueve/30 (30%), todas variantes patogénicas. Mutaciones diferentes a BRCA en 21/30

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer in young women has a behavior and biology associated with an increased risk of recurrence and death. The diagnosis of breast cancer in young women is strongly associated with the presence of genetic mutations, mainly in the BRCA gene. However, an association between the presence of inherited genetic mutations and prognosis has not been observed. **Objective:** To describe the prevalence and analyze the clinical-pathological characteristics of women, < 50 years with breast cancer, with and without BRCA germline gene mutation. **Material and methods:** A descriptive, observational, cross-sectional study of women < 50 years with BC with and without BRCA germline mutation who received treatment at a Private Third Level Medical Center. **Results:** 53 women with BC < 50 years and a genetic panel result were identified. Median age was 40 years (27-50), 55% < 40 years old. 30/53 women (56.6%), presented some mutation in the genetic panel. BRCA1 and/or BRCA2 9/30 (30%) mutation, all of them were pathogenic variants. Mutations other than BRCA in 21/30 (70%), of these 7/21 (33.3%) pathogenic mutations in the

* Oncología Médica, Centro de Cáncer de Mama, Hospital Zambrano-Hellion TecSalud; Monterrey, Nuevo León.

† Oncología Médica, Centro de Cáncer Hospital ABC. Ciudad de México.

§ Oncología Médica, Clínica de tumores gastrointestinales, Instituto Nacional de Ciencias Médicas «Salvador Zubirán». Ciudad de México.

¶ Directora Centro de Cáncer, Centro Médico ABC, Ciudad de México.

Recibido: 03/06/2021. Aceptado: 16/11/2021.

Correspondencia:

Juan Alberto Serrano Olvera

E-mail: serranololvera@gmail.com



(70%), de éstas siete/21 (33.3%) fueron mutaciones patogénicas en los genes ATM (2), MUTYH (2), TP53 (2) y PALB2 (1). En 14/21 (66.7%) se identificaron variantes de significado incierto. No observamos asociación entre las características clínico-patológicas y el estado mutacional de BRCA u otras mutaciones genéticas, excepto el alto grado de diferenciación ($p = 0.04$), siendo más frecuente en el grupo mutado. No hubo diferencias en el tiempo libre de enfermedad entre las pacientes BRCA mutadas y no mutadas ($p = 0.12$). **Conclusiones:** La prevalencia de la mutación germinal de BRCA en mujeres con cáncer de mama < 50 años en nuestra población fue de 30%. Las características clínicas, biológicas y el tiempo libre de enfermedad no difirieron entre el grupo con y sin mutación germinal de BRCA ni de otros genes.

Palabras clave: Cáncer de mama, mujeres jóvenes, mutación germinal BRCA.

Nivel de evidencia: II

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia que con más frecuencia se diagnostica y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en México y en el mundo. En 2018 se diagnosticaron aproximadamente 2.1 millones de casos nuevos de CM y 627,000 muertes por esta enfermedad, lo que representa 6% de muertes por cáncer en mujeres de manera global.¹

Actualmente, se calcula que 7% de las mujeres con CM se diagnostica antes de los 40 años y diversos estudios registran una biología tumoral y comportamiento más agresivo asociado a un pronóstico menos favorable en ese subgrupo de pacientes.² En América Latina, la edad promedio al momento del diagnóstico es por lo general 10 años menor que la descrita en los países desarrollados y esto se ve reflejado en mayor proporción de pacientes < 40 y < 50 años con CM, con tasas que alcanzan 11 y 20%, respectivamente.² Otro estudio reportó que en Latinoamérica y países del Caribe la proporción de mujeres con CM < 40 años varía de 8.2 a 14%.³ En México, durante el año 2001 un estudio reveló una prevalencia de 16.4% en mujeres < 40 años.⁴

La definición de «mujer joven» en la oncología es muy variable, tanto las guías de EUSOMA (Sociedad Europea de Especialistas en CM) como BCY1 (cáncer de mama en mujeres jóvenes) definen a las «mujeres jóvenes» a las menores de 40 años. Para fines de tratamiento, St. Gallen establece el corte en mujeres menores de 35 años.⁵ Múltiples estudios han definido diferentes niveles de corte que van desde mujeres menores de 30 años hasta incluso menores 50 años como «jóvenes».^{6,7}

ATM (2), MUTYH (2), TP53 (2) and PALB2 (1) genes. In 14/21 (66.7%) variants of uncertain significance were identified. We did not observe an association between the clinicopathological characteristics and the BRCA mutational status or other genetic mutations, except for the high degree of differentiation ($p = 0.04$), being more frequent in the mutated group. There were no differences in disease-free time between BRCA mutated and non-mutated patients ($p = 0.12$). **Conclusions:** The prevalence of the BRCA germline mutation in women with breast cancer < 50 years in our population was 30%. The clinical and biological characteristics and the disease-free time were not different among the group with and without BRCA germline mutation, or other genes.

Keywords: Breast cancer, young women, BRCA germline mutation.

Level of evidence: II

Las investigaciones sugieren que «las pacientes jóvenes» presentan neoplasias poco diferenciadas y un mayor porcentaje de infiltración vascular, comparadas con las pacientes de mayor edad; además en estas pacientes jóvenes se encontró mayor cantidad de casos con metástasis a ganglios axilares.⁸

Los factores pronósticos desfavorables se observan con mayor frecuencia en mujeres jóvenes en comparación con sus pares mayores. Al momento del diagnóstico, entre las mujeres jóvenes, las lesiones son más grandes, indiferenciadas y con menos proporción expresan receptores hormonales, pero relativamente mayores casos de sobreexpresión de HER2 e invasión vascular.⁹

Además, el CM en este grupo de edad provoca la investigación genética de síndromes del cáncer hereditario. BRCA1 y BRCA2 son genes supresores de tumores, los cuales se ubican en los cromosomas 17q21 y 13q12, respectivamente. Las proteínas BRCA funcionales están involucradas en el mantenimiento de la estabilidad del genoma por medio de la reparación de rupturas de doble cadena del ácido desoxirribonucleico (ADN), a través del sistema de recombinación homóloga.¹⁰

Actualmente, se estima que entre 3 y 10% de los casos de CM tienen un componente hereditario y de ellos 90% se asocia con mutaciones genéticas de alta penetrancia como la de los genes de BRCA1 y BRCA2. El resto se explica por mutaciones de genes de penetrancia intermedia como ATM, BARD1, PALB2 y CHECK2.^{11,12} En México son escasos los datos disponibles de CM con BRCA mutado. Distintas cohortes establecen una proporción entre 15-23%; y la mutación fundadora mexicana en BRCA1 (deleción de los exones 9 a 12) representa hasta 30% del total de las mutaciones identificadas.^{13,14}

A pesar del conocimiento que se tiene sobre los genes de BRCA, aún no está claro si una mutación de la línea germinal BRCA1 o BRCA2 tiene implicaciones pronósticas independientes. Los estudios y metaanálisis publicados han mostrado resultados discordantes con respecto al pronóstico de las mujeres con mutación en los genes de BRCA en comparación con pacientes con CM esporádico. Creemos que identificar el grupo de pacientes con mayor riesgo de CM secundario a una mutación germinal en los genes de BRCA puede permitir el desarrollo de estrategias para la prevención, diagnóstico y tratamiento para las pacientes afectadas y los miembros de la familia.

Objetivo: describir la prevalencia y analizar las características clínico-patológicas de mujeres < 50 años con cáncer de mama con y sin mutación germinal de BRCA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal, único centrado.

Los criterios de inclusión fueron mujeres de 18 a 50 años, con diagnóstico de CM invasor histológicamente confirmado que cuenten con resultado de prueba genética para mutación germinal de BRCA 1/2 mediante cualquier plataforma de secuenciación, atendidas y tratadas en el Centro Médico.

Se recolectaron las variables sociodemográficas de cada caso y las variables clínico-patológicas de cada neoplasia; también se registró el tiempo a la recurrencia de la enfermedad, el cual se definió como el tiempo del diagnóstico a la recurrencia documentada. Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central. Mediante la fórmula para estimar una proporción, se calculó un tamaño de muestra de 51 pacientes para un poder estadístico de 80% con un error alfa de 0.05, considerando una prevalencia de mutación de BRCA de 10%.

Para contrastar las diferencias entre las variables cuantitativas se utilizó *t* de Student o bien *U* de Mann-Whitney para la distribución normal o libre distribución, respectivamente; para variables cuantitativas se empleó χ^2 y frente a distribuciones se utilizaron pruebas no paramétricas. Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 22.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido del 01 de enero de 2015 al 01 de junio de 2020 se identificaron 807 mu-

jeress con diagnóstico de cáncer de mama que recibieron tratamiento sistémico bajo indicación adyuvante, neoadyuvante o paliativa. De ellas, 360 (44.6%) tenían 50 años o menos. Despues del análisis de expedientes se detectó un resultado de panel genético en 91 de 360 solicitudes, en esos reportes al menos se incluyó el estado de los genes BRCA 1/2. Sin embargo, el estudio se documentó sólo en 53 casos, los cuales son el total de la muestra que integra este trabajo. De las 53 mujeres estudiadas, nueve (16.9%) presentaron mutación de los genes de BRCA1 y/o BRCA2.

En las 53 mujeres incluidas en el análisis, la mediana de edad fue 40 años (27-50); 38 (27-48) años en las mujeres con mutación en BRCA1/2 y 40 (28-50) años en aquéllas sin mutación. En el grupo con mutación de BRCA1/2 cinco mujeres (55.5%) tenían 40 años o menos, la distribución de casos en el grupo sin mutación fue 23 (52%) y 21 (48%) para mujeres menores y mayores de 40 años, respectivamente. Se registraron antecedentes heredofamiliares de cáncer en 42/53 pacientes (79.2%), la mediana de familiares afectados fue dos (de uno a tres). Tres pacientes (7.1%) informaron relación consanguínea en primer grado; en otros 11 (26.2%) familiares en primer y/o segundo grado y 28 (66.7%) familiares en primero y/o segundo y/o tercer grado.

Se identificó historia familiar de cáncer en sitios anatómicos asociados a la mutación germinal de BRCA 1/2 (mama, estómago, colon, páncreas, próstata) en tres pacientes (7.1%) con relación consanguínea en primer grado; en ocho (19.1%) familiares en primer y/o segundo grado; en 16 (38.1%) familiares en primero y/o segundo y/o tercero grado; y en 15 (35.7%) en sitios anatómicos sin asociación a la mutación en los genes de BRCA. Las características clínico-patológicas más relevantes se enumeran en la *Tabla 1*.

El inmunofenotipo, de acuerdo con la evaluación por inmunohistoquímica de los receptores hormonales, Ki-67 y estado de HER2/neu, fue luminal A en 13 (24.5%) mujeres, luminal B en 18 (34%), luminal B con sobreexpresión de HER2/neu en siete (13.2%), HER2/neu puro en tres (5.7%) y en 12 (22.6%) casos fue triple negativo.

Receptores de estrógeno positivos se identificaron en 38 (71.7%), con un porcentaje medio de expresión de 47% (1-100%). Receptores de progesterona en 39 (73.6%) y el porcentaje medio de expresión fue de 33% (1-100%). La media de Ki67 en todas las mujeres estudiadas fue de 38% (1-90%). HER2/neu por inmunohistoquímica fue positivo en siete (13.2%) mujeres, indeterminado (2+) en cinco (9.4%) y negativo en 41

Tabla 1: Características clínico-patológicas de la población. N = 53

	Todas n (%)	Con mutación BRCA1/2 (N = 9) n (%)	Sin mutación (N = 44) n (%)
Edad (años)*	40 (27-50)	38 (27-48)	40 (28-50)
< 30	4 (7.5)	2 (22.2)	2 (4.6)
30-40	24 (45.3)	3 (33.3)	21 (47.7)
41-50	25 (47.2)	4 (44.5)	21 (47.7)
Menopausia			
Sí	7 (12.2)	0 (0.0)	7 (15.9)
No	46 (86.8)	9 (100.0)	37 (84.1)
Índice de masa corporal (kg/m ²)			
< 18.5	4 (7.5)	1 (11.1)	3 (6.8)
18 ≤ 25	30 (56.6)	5 (55.6)	25 (56.8)
25 ≤ 30	16 (30.2)	3 (33.3)	13 (29.6)
> 30	3 (5.7)	0 (0.0)	3 (6.8)
Tamaño tumoral			
Tx	1 (1.9)	1 (11.1)	0 (0.0)
T1	21 (39.6)	3 (33.3)	18 (40.9)
T2	25 (47.2)	4 (44.5)	21 (47.7)
T3	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (4.6)
T4	4 (7.5)	1 (11.1)	3 (6.8)
Ganglios axilares			
N0	29 (54.8)	3 (33.3)	26 (59.1)
N1	14 (26.4)	2 (22.3)	12 (27.3)
N2	5 (9.4)	3 (33.3)	2 (4.5)
N3	5 (9.4)	1 (11.1)	4 (9.1)
Metástasis			
M0	48 (90.6)	9 (100.0)	39 (88.6)
M1	5 (9.4)	0 (0.0)	5 (11.4)
Lateralidad			
Derecha	22 (41.5)	2 (22.2)	20 (45.4)
Izquierda	30 (56.6)	7 (77.3)	23 (52.3)
Bilateral	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.3)
Tipo histológico			
Ductal	50 (94.3)	9 (100.0)	41 (93.2)
Lobulillar	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.3)
Mixto	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.3)
Medular	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (2.3)
Grado histológico			
1	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (4.5)
2	27 (50.9)	3 (33.3)	24 (54.6)
3	21 (39.6)	5 (55.6)	16 (36.4)
No reportado	3 (5.7)	1 (11.1)	2 (4.5)
Invasión linfovascular			
Presente	24 (45.3)	4 (44.4)	20 (44.4)
Ausente	21 (39.6)	5 (55.6)	16 (36.4)
No reportado	8 (15.1)	0 (0.0)	8 (18.2)
Invasión perineural			
Presente	5 (9.4)	2 (22.2)	3 (6.8)
Ausente	40 (75.5)	7 (77.3)	33 (75.0)
No reportado	8 (15.1)	0 (0.0)	8 (18.2)

* Mediana.

Tabla 2: Características moleculares. N = 53.

	Todas n (%)	Con mutación BRCA1/2 (N = 9) n (%)	Sin mutación (N = 44) n (%)
Inmunofenotipo			
Luminal A	13 (24.5)	3 (33.3)	10 (22.7)
Luminal B (RH+/HER2-)	18 (34.0)	3 (33.3)	15 (34.1)
Luminal B (RH+/HER2+)	7 (13.2)	1 (11.1)	6 (13.7)
HER2/neu puro	3 (5.7)	0 (0.0)	3 (6.8)
Triple negativo	12 (22.6)	2 (22.3)	10 (22.7)
Receptores de estrógeno			
Positivo	38 (71.7)	7 (77.3)	31 (70.5)
Negativo	15 (28.3)	2 (22.2)	13 (29.5)
Receptores de progesterona			
Positivo	39 (73.6)	8 (88.9)	31 (70.5)
Negativo	14 (26.4)	1 (11.1)	13 (29.5)
HER2/neu*			
↑ Expresado/amplificación	10 (18.9)	1 (11.1)	9 (20.5)
Negativo	43 (81.1)	8 (88.9)	35 (79.5)
Ki67			
< 20	16 (30.2)	3 (33.3)	10 (22.7)
≥ 20	34 (64.1)	6 (66.7)	31 (70.5)
No reportado	3 (5.7)	0 (0.0)	3 (6.8)

* Se incluyen determinación por inmunohistoquímica e inmunofluorescencia.

(77.4%). A todas las mujeres con resultado indeterminado por inmunohistoquímica se determinó el estado de HER2/neu por técnicas de inmunofluorescencia, con resultado positivo en tres/cinco, indeterminado una/cinco y negativo en una/cinco (**Tabla 2**).

Al contrastar las características clínico-patológicas entre las mujeres con y sin mutación en los genes de BRCA1/2, el grado histológico 3 fue la única variable que mostró tener una diferencia estadísticamente significativa, 55.6 versus 36.4%, $p = 0.04$ al ser más frecuente en el grupo con mutación. No se encontró diferencia en relación con la edad, antecedentes heredofamiliares de cáncer, características clínicas del cáncer y patológicas e inmunohistoquímicas al comparar aquéllas con y sin mutación de los genes estudiados.

El ADN genómico se extrajo de muestras de sangre en 34 (64%) mujeres y a partir de saliva en 19 (36%). Las plataformas utilizadas fueron distintas, en nueve (17%) sólo se realizó determinación para los genes de BRCA1 y BRCA2, en 38 (71.7%) fue un panel de 20-30 genes y en seis (11.3%) panel de más de 30 genes. El método utilizado fue secuenciación de nueva generación con tecnología Illumina en todas las plataformas. De las que se pudieron obtener datos sobre el desempeño, la amplitud fue de -20 a

+20 nucleótidos y la profundidad de cobertura fue un poco más variable, con rangos de 20x-2000x y promedios reportados de 250x-1500x.

La mutación de BRCA1 y/o BRCA2 se observó sólo en nueve/30 (30%), todas consideradas como variantes patogénicas. La más frecuente fue la mutación en BRCA2 en cinco (55.5%), tres (33.3%) en BRCA1 y una (11.1%) paciente presentó mutación de ambos genes. La mutación fundadora mexicana en BRCA1 ex9-12del se detectó en una paciente. Las variantes genéticas identificadas se describen en la **Tabla 3**.

Se reportaron mutaciones diferentes a BRCA en 21/30 (70%), de ellas siete (33.3%) fueron mutaciones patogénicas y 14 (66.7%) se describieron como variantes con significado incierto. Las otras variantes genéticas identificadas se detallan en la **Tabla 4**. Los genes con mutaciones patogénicas fueron ATM, MUTYH y TP53 en dos mujeres cada uno y PALB2 en un solo caso.

Al momento del análisis nueve/48 (18.7%) mujeres en etapa no metastásica habían mostrado recurrencia de la enfermedad. Ninguna con mutación en los genes de BRCA. Una presentaba mutación patogénica en TP53 y en dos casos se reportaron variantes de significado incierto en los genes BAP1 y

DICER1, respectivamente. Dos (3.8%) pacientes desarrollaron un segundo tumor primario, gástrico y sarcoma uterino indiferenciado, ninguna se detectó con mutación patógena o de significado incierto. No se encontró diferencia en el tiempo libre de enfermedad de acuerdo con la presencia o ausencia de mutaciones en BRCA o el riesgo clínico de las mutaciones.

DISCUSIÓN

En este trabajo se realizó una revisión retrospectiva de cinco años de los casos de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama de 50 años o menos bajo seguimiento o en tratamiento activo con terapia endocrina, citotóxica o biológica con intención adyuvante, neoadyuvante o paliativa. Se identificaron 360 casos. Se encontró evidencia de solicitud de panel genético en 91 pacientes y 53 casos contaban con disponibilidad del perfil genético realizado. De los 53 casos analizados, 30 (56.6%) presentaron alguna mutación en el panel genético. La prevalencia de mutación en los genes de BRCA en nuestra población fue de 16.9%, cifra similar a la reportada en un estudio mexicano. En un análisis de Villarreal-Garza y colaboradores para determinar la prevalencia de mutaciones en BRCA1/2 de 188 mujeres mexicanas con CM y ovario sin antecedentes heredofamiliares de cáncer se informó prevalencia de 15%. También en el estudio británico prospectivo POSH, el cual incluyó 2,733 mujeres de 18 a 40 años, la prevalencia descrita fue 13%.^{14,15}

En este estudio entre las mujeres con mutación en los genes de BRCA, sólo en un caso se identificó la mutación fundadora mexicana en BRCA1 ex9-12del. Otros reportes mexicanos informan la relevancia de esta mutación específica. En una cohorte retrospectiva del Instituto Nacional de Cancerología de 188

mujeres con CM y ovario, la mutación de BRCA1 ex9-12del representó 29% de las mutaciones encontradas. Por otro lado, en otra cohorte nacional que incluyó 190 mujeres con CM triple negativo, la prevalencia de la mutación fundadora local se observó en 41% de los casos.^{13,14}

En el presente trabajo no se detectó una variante genética predominante, esto puede explicarse posiblemente por el tamaño de la muestra estudiada y las características de nuestra población, que si bien nuestro grupo se considera homogéneo en función de la edad, existe una amplia diversidad étnica con mujeres de ascendencia judía, europea y latina.

El alto grado histológico fue la única variable clínico-patológica que representó relevancia estadística ($p = 0.04$) entre las pacientes con y sin mutación en los genes de BRCA. Esto es consistente con los resultados del estudio *Prospective Outcomes in Sporadic versus Hereditary Breast Cancer* (POSH), donde 82% de las mujeres con mutación de BRCA1/2 mostraron alto grado histológico, 82 versus 56% ($p < 0.0001$) entre las mujeres con y sin mutación.¹⁵

En esta investigación, en el subgrupo de tumores triple negativo la prevalencia de mutaciones de BRCA1/2 fue 8.9%, esta proporción parece ser menor que la reportada en otros estudios nacionales, donde se informó prevalencia de mutación en 23-27% de los casos.^{13,14} Esto puede explicarse probablemente por el tamaño de la muestra y por tratarse de un estudio que incluye todos los subgrupos inmunohistoquímicos y que no se enfoca sólo en el subgrupo triple negativo.

En cuanto al tiempo a la recurrencia, en este estudio no se encontraron diferencias de acuerdo con la presencia o ausencia de mutación en BRCA. A pesar del corto tiempo de seguimiento, estos resultados concuerdan con otros reportes internacionales. En

Tabla 3: Variantes genéticas identificadas para BRCA 1/2. (N = 9).

Número	Gen	Cambio genómico	Cambio proteico	NCBI 1000 Genomas	Riesgo clínico
4	BRCA 1	c.1960A>T	p.Lys654*	rs80357355	Patogénico
16	BRCA 1	c.815_824dupAGCCATGTGG	p.Thr276Alafs*14	rs387906563	Patogénico
38	BRCA 1	c.211 A>G	p.Arg71Gly	rs80357382	Patogénico
8	BRCA 2	c.658_659del	p.Val220Ilefs*4	rs80359604	Patogénico
25	BRCA 2	c.6024dupG	p.Gln2009Alafs*9	rs80359554	Patogénico
24	BRCA 1	ex9-12del c.548?_4185?del			Patogénico
	BRCA 2	c.6413T>A	p.Val2138Asp	rs80358877	Incíerto
40	BRCA 2	c.8988_8990delATAinsTT	p.Leu2996Phefs	rs397508027	Patogénico
42	BRCA 2	c.5146_5149de	p.Tyr1716LysFs*8	rs276174854	Patogénico
49	BRCA 2	c.6244del	p.Leu2082fs	rs1131691125	Patogénico

Tabla 4: Otras variantes genéticas identificadas. (N = 21).

Número	Gen	Cambio genómico	Cambio proteico	NCBI 1000 Genomas	Riesgo clínico
45	ATM	c.7502A>G	p.Asn2501Ser	rs531617441	Inciso
48	ATM	c.3663G>A	p.Trp1221	rs864622490	Patogénica
52	ATM	c.2839-3_2839delinsGATACTA		rs786202148	Patogénica
	APC	c.1895T>C	p.Ile632Thr	rs587781360	Inciso
3	ATM	c.6919C>T	p.Leu2307Phe	rs56009889	Inciso
	SMAD4	c746_747delinsCC	p.Gln249delinsPro	rs587782209	Inciso
23	BAP1	c.623G>A	p.Arg208Gln	rs867416499	Inciso
32	BRIP1	c.3088_3096dup	p.Ala1030_Ser-1032dup	rs1187782159	Inciso
36	CDKN2A	c.146T>C	p.Ile49Thr	rs199907548	Inciso
5	CHEK2	c.1567C>T	p.Arg523Cys	rs149501505	Inciso
30	DICER1	c.1798G>C	p.D600H		Inciso
22	FANCM	c.5832G>T	p.Leu1944Phe	rs201017015	Inciso
41	FH	c.1481C>T	p.Ala494Val	rs752369363	Inciso
	TSC1	c.2432G>A	p.Arg811Gln	rs761281095	Inciso
11	MLH1	c.2219T>C	p.Ile740Thr	rs1044486319	Inciso
12	MUTYH	c.1227_1228dup	p.Glu4110Glyfs*43	rs587780078	Patogénico
16	MUTYH	c.1227_1228dupGG	p.Glu410Glyfs*43	rs587780078	Patogénico
20	PALB2	c.509_510del	p.Arg170Ilefs*14	rs515726123	Patogénico
14	PMS2	c.865T>A	p.Phe289Ile	rs771787834	Inciso
47	POLE	c.4150C>T		rs756837862	Inciso
6	RAD51C	c.492T>G	p.Phe164Leu	rs573992101	Inciso
17	TP53	c.604C>T	p.Arg202Cys	rs587780072	Inciso
50	TP53	c.587G>C	p.Arg196Pro	rs483352697	Patogénica
43	TP53	c.587G>C	p.Arg196Pro	rs483352697	Patogénica
	KDR	c.1416A>T	p.Gln472His	rs1870377	Inciso

el estudio POSH, tras un seguimiento de 8.2 (6-9.9) años, no se observaron diferencias en términos de supervivencia entre las mujeres con y sin mutación de BRCA1/2, mostrando supervivencia a dos años de 97 y 96.6%, a cinco años de 83.8 y 85%, y a 10 años de 73.4 y 70.1%, respectivamente (HR 0.96 (IC 95% 0.76-1.22); p = 0.76).¹⁵ Por otra parte, en un metaanálisis de 66 estudios de Van den Broek y colaboradores, cuyo objetivo fue evaluar el pronóstico de mujeres con CM y mutaciones en BRCA1/2, se concluyó que para estas mutaciones hubo una tendencia hacia una peor supervivencia global y específica por CM; sin embargo, los resultados fueron heterogéneos y la evidencia se consideró insuficiente.¹⁶

Adicionalmente, nuestro estudio reveló mutaciones diferentes a BRCA1/2 en 39.6% de los casos estudiados (21/53). En siete/21 casos (33.3%) se identificaron mutaciones patogénicas en los genes ATM (dos casos), MUTYH (dos casos), TP53 (dos casos) y PALB2 (un caso). En la población mexicana hay pocos estudios que reportan la frecuencia de estas mutaciones. En relación con el gen TP53 Gallardo-Alva-

rado y colaboradores identificaron una prevalencia de 6.4%.¹⁷ Para ATM, Quezada-Urban y su equipo detectaron una prevalencia de 0.3%.¹⁸ PALB2 se ha descrito recientemente como un gen con penetrancia intermedia en la génesis del CM; Antoniou y colegas en un análisis de 152 familias con dicha mutación apuntaron un riesgo acumulado de desarrollar CM de 14% a los 50 años y de 35% a los 70 años; también se notó aumento hasta de 58% en pacientes con antecedentes heredofamiliares en primer grado de CM en menores de 50 años.¹⁹ Nuestro hallazgo puede dar pauta a futuros estudios, ya que se desconoce con exactitud cuál es su prevalencia y variantes predominantes en la población mexicana.

Las restantes 14/21 (66.7%) pacientes presentaron mutaciones consideradas como variantes con significado incierto, ninguna de esas alteraciones se ha reportado con relevancia epidemiológica en Latinoamérica.²⁰ Actualmente, los genes considerados con alta penetrancia de desarrollar CM familiar son: BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, SKT11, CDH1 y MMR. Otros genes que se han estudiado y que

muestran una penetrancia intermedia son: CHEK2, ATM, PALB2 (FANCN), BRIP1 (FANCJ), RAD51C (FANCO), RAD51D, BARD1, MRE11, RAD50, NBS1 y FANCM.²¹

Este trabajo presenta algunas limitaciones metodológicas que deben ser consideradas al momento de interpretar sus hallazgos. Entre dichas limitaciones se encuentra su carácter retrospectivo; este tipo de estudios pueden tener sesgos de selección, memoria y mala clasificación. Por otro lado, para indicar la realización del estudio genético no se utilizó ningún modelo predictivo o sistema de puntuación para evaluar la probabilidad de una mutación patógena como BRCAPRO, BOADICEA o el *Manchester Scoring System*; entonces, la decisión para realizar el estudio genético fue en función predominantemente de la edad, la historia clínica y el criterio del médico tratante, lo que puede minimizar la frecuencia de mutaciones detectadas. Otra debilidad de este estudio es la heterogeneidad que existe entre las múltiples plataformas genéticas empleadas, que si bien todas utilizan secuenciación de nueva generación con tecnología Illumina, el desempeño (amplitud y profundidad) fue variable de acuerdo con cada plataforma y la cantidad y tipo de genes analizados fueron distintos, lo que puede representar un sesgo de ejecución. Esto podría mejorarse en un estudio prospectivo predefiniendo una sola plataforma en un grupo de pacientes preseleccionados en función de un modelo predictivo de riesgo estandarizado.

A pesar de las limitantes descritas, este trabajo posee tres importantes fortalezas. La primera es que fue el primer estudio realizado en nuestro centro sobre este tema. Segundo, se trata de una investigación basada en población del mundo real, siguiendo la práctica clínica habitual con un panorama general de la prevalencia de mutaciones en el amplio espectro del CM. Tercera, el estudio fue diseñado y calculado para obtener un nivel de confianza de sus resultados de 80%. Adicionalmente, este trabajo nos permitió identificar otras mutaciones distintas a BRCA, lo cual aporta nueva información no disponible en población mexicana y ayuda a generar hipótesis para el desarrollo de nuevas investigaciones en esta área poco explorada.

Si bien este estudio nos ha permitido conocer la prevalencia de mutación en los genes de BRCA1/2 y distinguir que no hay diferencias en cuanto a las características clínico-patológicas, frecuencia de recurrencia y tiempo a la recurrencia, el estudio de mutaciones de BRCA y otros genes, debe continuarse con carácter prospectivo en grupos de pacientes pre-

seleccionadas por modelos de riesgo a fin de conocer la verdadera prevalencia de mutaciones y su impacto en el pronóstico. Además, dicha información es de relevancia para la implementación de estrategias de prevención de segundas neoplasias en las pacientes y consejo genético para toda la familia.

Por último, otro aspecto importante que enmarca la necesidad de conocer el estado mutacional de los genes de BRCA se enfoca en el grupo de pacientes con enfermedad recurrente a distancia, para esos casos se ha desarrollado un grupo de medicamentos que tienen como blanco terapéutico el bloqueo de la vía donde intervienen los genes de BRCA1/2. Los inhibidores de PARP han demostrado un importante beneficio en mujeres con CM metastásico y mutación BRCA1/2 (OlympiAD, EMBRACA).^{22,23} Actualmente, algunos ensayos clínicos están en curso para probar la eficacia de estos fármacos en etapas no metastásicas (OlympiA, SUBITO).²⁴

CONCLUSIONES

En este estudio, la prevalencia de mutaciones en BRCA1/2 en mujeres menores de 50 años con cáncer mamario es de 16.9%, además, 13.2% mostró mutación en otros genes de alta e intermedia penetrancia (ATM, MUTYH, TP53 y PALB2). En el presente estudio no se observaron diferencias en las características clínico-patológicas entre los grupos con y sin mutación de BRCA1/2, excepto en el alto grado de diferenciación, el cual fue más frecuente en el grupo mutado. Por otro lado, en este trabajo no detectaron diferencias en la frecuencia de recurrencia ni tiempo a la recurrencia entre los grupos con y sin mutación. Se requiere de otros estudios prospectivos, con mayor número de muestra y población homogénea para confirmar los hallazgos de esta investigación.

REFERENCIAS

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. 2018; 68 (6): 394-424.
2. Villarreal-Garza C, Aguilera C, Magallanes-Hoyos MC et al. Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden. Oncologist. 2013; 18 (12): 1298-1306.
3. Rodríguez-Cuevas S, Macías CG, Franceschi D, Labastida S. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the United States or European countries. Cancer. 2001; 91: 863-868.
4. Balic M, Thomssen C, Würstlein R, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: a brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment. Breast Care (Basel). 2019; 14: 103-110.

5. Fu J, Wu L, Fu W et al. How young is too young in breast cancer?—young breast cancer is not a unique biological subtype. *Clin Breast Cancer*. 2018; 18 (1): e25-e39.
6. Pollán M. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 123 (Suppl 1): 3-6.
7. Gabriel CA, Domchek SM. Breast cancer in young women. *Breast Cancer Res*. 2010; 123 (Suppl 1): 212.
8. Keegan TH, DeRouen MC, Press DJ, Kurian AW, Clarke CA. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res*. 2012; 14 (2): R55.
9. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ*. 2000; 320 (7233): 474-478.
10. Stoppa-Lyonnet D. The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here? *Eur J Hum Genet*. 2016; 24 (Suppl 1): S3-S9.
11. Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *Br J Cancer*. 2002; 86 (1): 76-83.
12. Sapkota Y. Germline DNA variations in breast cancer predisposition and prognosis: a systematic review of the literature. *Cytogenet Genome Res*. 2014; 144 (2): 77-91.
13. Villarreal-Garza C, Weitzel JN, Llacuachaqui M et al. The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations among young Mexican women with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 150 (2): 389-394.
14. Villarreal-Garza C, Álvarez-Gómez RM, Pérez-Plasencia C et al. Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. *Cancer*. 2015; 121 (3): 372-378.
15. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2018; 19 (2): 169-180.
16. Van den Broek AJ, Schmidt MK, van 't Veer LJ, Tollenaar RA, Van Leeuwen FE. Worse breast cancer prognosis of BRCA1/BRCA2 mutation carriers: what's the evidence? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10: e0120189.
17. Gallardo-Alvarado LN, Tusié-Luna MT, Tusié-Luna MI et al. Prevalence of germline mutations in the TP53 gene in patients with early-onset breast cancer in the Mexican population. *BMC Cancer*. 2019; 19 (1): 118.
18. Quezada UR, Díaz VCE, Gitler R et al. Comprehensive analysis of germline variants in mexican patients with hereditary breast and ovarian cancer susceptibility. *Cancers (Basel)*. 2018; 10 (361): 1-19.
19. Antoniou AC, Foulkes WD, Tischkowitz M. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014; 371 (17): 1651-1652.
20. Ashton-Prolla P, Vargas FR. Prevalence and impact of founder mutations in hereditary breast cancer in Latin America. *Genet Mol Biol*. 2014; 37 (1 Suppl): 234-240.
21. Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyri A. Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treat Rev*. 2015; 41: 1-8.
22. Robson ME, Tung N, Conte P et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019; 30 (4): 558-566.
23. Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2018; 379: 753-763.
24. Goncalves A, Bertucci A, Bertucci F. PARP inhibitors in the treatment of early breast cancer: the step Beyond? *Cancers (Basel)*. 2020; 12: 1378.



Expresión de receptores hormonales como factor predictivo de respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado con sobreexpresión de HER2 en un hospital privado

The expression of hormone receptors as a predictive factor of response to treatment in patients with early and locally advanced breast cancer with HER2 overexpression in a private hospital

Raúl Alejandro Andrade-Moreno,* Geovani Amador-García,*
José Fabián Martínez-Herrera,*,† Guillermo Manuel Olivares-Beltrán*

Citar como: Andrade-Moreno RA, Amador-García G, Martínez-Herrera JF, Olivares-Beltrán GM. Expresión de receptores hormonales como factor predictivo de respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado con sobreexpresión de HER2 en un hospital privado. An Med ABC. 2021; 66 (4): 258-262. <https://dx.doi.org/10.35366/102925>

RESUMEN

Introducción: En la actualidad, el cáncer de mama es la primera causa de muerte asociada al cáncer en mujeres. Uno de múltiples subtipos de esta enfermedad, conocido por la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidermoide humano 2 (HER2), tiene un mal pronóstico. El desarrollo y uso de trastuzumab ha mejorado significativamente los desenlaces oncológicos; sin embargo, no todos los casos se benefician de este tratamiento. **Objetivo:** Comparar la tasa de respuesta patológica completa posterior al tratamiento neoadyuvante en pacientes mexicanas con cáncer de mama HER2+ localmente avanzado, y su relación con la expresión de receptores hormonales. **Material y métodos:** Estudio descriptivo de una cohorte de carácter retrospectivo, unicéntrico de casos con cáncer de mama localmente avanzado y temprano receptor del factor de crecimiento epidermoide humano 2+ tratadas con quimioterapia y tratamiento antirreceptor

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the leading cause of cancer-associated death in women. One of the multiple subtypes of this disease, known for the overexpression of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) has a poor prognosis. The development of trastuzumab has significantly improved cancer outcomes in these patients, however, not all patients benefit from this therapy. **Objective:** To compare the rate of pathological complete response after neoadjuvant treatment in Mexican patients with early and locally advanced HER2+ breast cancer, and its relationship with the expression of hormone receptors. **Material and methods:** A descriptive study of a retrospective, single-center cohort of patients with early and locally advanced HER2+ breast cancer treated with chemotherapy and anti-HER2 therapy in the ABC Medical Center. **Results:** 35 patients were included in the study. The pathological complete response

* Departamento de Oncología Médica, Centro Médico ABC, Ciudad de México.

† Latin American Network for Cancer Research (LAN-CANCER), Lima, Perú.

Recibido: 11/05/2021. Aceptado: 26/11/2021.

Correspondencia:

Raúl Alejandro Andrade-Moreno

E-mail: randradem.md@gmail.com



del factor de crecimiento epidermoide humano 2 en el Centro Médico ABC. **Resultados:** Se incluyeron 35 casos en el estudio. La respuesta patológica completa fue alcanzada en 60% de la población general (21 pacientes), con un porcentaje más alto de aquéllos que alcanzaron una respuesta patológica completa en el grupo con receptores hormonales negativos a comparación de aquéllos con expresión de receptores hormonales (83 vs 48%). **Conclusiones:** En el cáncer de mama con sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidermoide humano 2 localmente avanzado y temprano, la falta de expresión de receptores hormonales está asociada a una mayor sensibilidad al tratamiento neoadyuvante, determinado por un mayor número de pacientes que alcanzan una respuesta patológica completa.

Palabras clave: Cáncer de mama, HER2, neoadyuvancia, respuesta patológica completa.

Nivel de evidencia: IV

was achieved in 60% of the general population (21 patients). A higher percentage of patients achieving a complete pathological response was identified in the group of hormone receptor negative patients compared to hormone receptor positive patients. (83 versus 48%). **Conclusion:** In early and locally advanced stage HER2+ breast cancer, the lack of expression of hormone receptors is associated with a greater sensitivity to neoadjuvant treatment, determined by a greater percentage of patients who achieve a pathological complete response.

Keywords: Breast cancer, HER2, Neoadjuvant treatment, pathological complete response.

Level of evidence: IV

Abreviaturas:

AC/THP = Adriamicina, ciclofosfamida, paclitaxel, trastuzumab, pertuzumab.
HER2 = Receptor del factor de crecimiento epidermoide humano 2.
pCR = Respuesta patológica completa.
RH = Receptores hormonales.
SG = Supervivencia global.
SLE = Supervivencia libre de enfermedad.
THP = Docetaxel, trastuzumab, pertuzumab.
TCHP = Docetaxel, carboplatino, trastuzumab, pertuzumab.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer y la primera causa de muerte asociada.¹ Esta enfermedad es heterogénea, fenotípicamente diversa y compuesta de distintos subtipos biológicos.² Uno de estos subtipos se caracteriza por la amplificación o sobreexpresión de receptor del factor de crecimiento epidermoide humano 2 (HER2), un receptor crítico en la activación de vías de crecimiento y diferenciación celular, por lo que se considera como una enfermedad agresiva, con altas tasas de recurrencia y diseminación sistémica.^{3,4} Este subtipo se expresa en alrededor de 23% de la población mexicana.⁵

Gracias al desarrollo del trastuzumab, un anticuerpo monoclonal específico contra el receptor de crecimiento epidermoide 2, el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama HER2+ ha mejorado notoriamente, y en la actualidad se cuentan con múltiples opciones de tratamiento.⁶ Gracias a este descubrimiento, en poco menos de una década el número y la calidad de los tratamientos dirigidos contra HER2, entre ellos el pertuzumab, el pronóstico de estas pacientes ha mejorado significativamente.⁷

El estándar de tratamiento para estas pacientes en etapa temprana y localmente avanzada incluye el

uso combinado de quimioterapia con trastuzumab y pertuzumab, administrado de forma previa al tratamiento quirúrgico (neoadyuvante) y posterior a él (adyuvante).^{8,9}

El beneficio de la doble terapia como componente del tratamiento neoadyuvante en el subtipo HER2 está bien fundamentado en ensayos clínicos y metaanálisis que muestran un incremento en la respuesta patológica completa (pCR), es decir, a la ausencia de enfermedad invasiva residual en la mama y en los ganglios axilares muestreados de la enfermedad. El alcanzar esta respuesta posterior al tratamiento, a pesar de no considerarse un subrogado de supervivencia global, ha correlacionado con una mejoría en las tasas de supervivencia libre de enfermedad;¹⁰⁻¹² sin embargo, los resultados de su eficacia y los factores predictivos en población mexicana son escasos y se conocen pocas estadísticas.

Objetivo: comparar la respuesta patológica completa posterior al tratamiento neoadyuvante con terapia anti-HER2 y quimioterapia en una población mexicana no seleccionada en etapa temprana y localmente avanzada con cáncer de mama HER2+ y receptores hormonales (RH) contra aquéllos que no expresan estos últimos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis retrospectivo de expedientes médicos de casos con cáncer de mama HER2+ en etapa temprana o localmente avanzada y que fueron consideradas candidatas para tratamiento neoadyuvante. Todas recibieron tratamiento sistémico con pertuzumab y trastuzumab en asociación con quimioterapia de

Tabla 1: Variables demográficas y clínico-patológicas población neoadyuvante. N = 35.

Característica	n (%)
Edad	
Mediana	47 años
Rango	28-79
Índice de masa corporal	
Normal	21 (60)
Sobrepeso u obesidad	14 (40)
Patología	
Ductal	32 (91.4)
Lobulillar	3 (8.6)
Tamaño tumoral*	
T1	7 (20.0)
T2	18 (51.4)
T3	8 (22.9)
T4	2 (5.7)
Ganglios*	
N0	10 (28.6)
N1	17 (48.6)
N2	5 (14.3)
N3	3 (8.6)
Estadio clínico*	
IIA	12 (34.3)
IIB	11 (31.4)
IIIA	8 (22.9)
IIIB	1 (2.9)
IIIC	3 (8.6)
Receptores hormonales	
Positivo	22 (62.9)
Negativo	13 (37.1)
HER2	
Inmunohistoquímica	31 (88.6)
Hibridación fluorescente <i>in situ</i>	4 (11.4)
Ki67	
> 20	27 (77.1)
< 20	8 (22.9)
Quimioterapia	
Antraciclina + taxano	21 (60.0)
Taxano	14 (40.0)
Platino	6 (17.1)

* Según la Clasificación de American Joint Committee on Breast Cancer, 8a edición.¹⁶

acuerdo con las guías internacionales. La evaluación patológica de las neoplasias fue realizada previa al inicio del tratamiento sistémico y posterior al tratamiento oncológico y a la cirugía. La respuesta patológica completa fue definida como ypT0/ypN0 (ausencia de enfermedad invasiva residual en la mama y en los ganglios axilares). Otras características histopatológicas incluyeron la expresión de receptores de estrógeno, progesterona y Ki67. Los datos clínicos analizados incluyeron tamaño del tumor, edad, índice de masa corporal, y número de ganglios afectados.

Se consultó el registro de quimioterapia del Centro Médico ABC FARMIS para la identificación de los casos, así como los registros del departamento de patología y los expedientes electrónicos y físicos del Centro Médico ABC. Los factores clínico-patológicos fueron analizados con el uso de pruebas no paramétricas. Se utilizó la prueba de χ^2 o la prueba de Fisher para analizar la correlación de la respuesta y las características clínico-patológicas. Los datos fueron introducidos y analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 21.

RESULTADOS

Se incluyeron 35 casos con cáncer de mama HER2+ temprano o localmente avanzado, diagnosticadas y tratadas en el Centro de Cáncer del Centro Médico ABC entre enero de 2014 y junio de 2020 (**Tabla 1**).

La mediana de edad de la población fue de 47 años (rango 28-79) e incluyó a 20 pacientes menores de 50 años (57% de la población total), 40% se clasificó como con sobrepeso u obesidad al momento del diagnóstico.

La histología predominante fue el carcinoma ductal infiltrante expresado en 91% de los pacientes. Los estadios clínicos más frecuentes fueron IIA, (34.3%) IIB (31.4%) y IIIA (22.9%). La población incluyó pacientes sin afectación ganglionar clasificada como N0 (28.6%). El 71.4% restante tenía algún grado de afectación ganglionar y fue clasificada como N1 (48.6%), N2 (14.3%) y N3 (8.6%).

Tabla 2: Respuesta al tratamiento por expresión de receptores hormonales.

pCR	Sí n (%)	No n (%)	p
RH (+)	11 (47.8)	12 (52.2)	0.045
RH (-)	10 (83.3)	2 (16.7)	

RH+ = Receptores hormonales positivos, RH- = Receptores hormonales negativos.

La mayoría de las pacientes tenían tumores que medían más de 2 centímetros al momento del diagnóstico T2 (51.4%), T3 (22.9%) y T4 (5.7%) y sólo 20% contaban con un tumor menor de 2 centímetros y fueron clasificados como T1.

La mayoría de los pacientes (77.1%) tenían un índice de proliferación alto expresado con un Ki67 > 20.

Un total de 13 pacientes (37.1%) no contaban con expresión de receptores hormonales, el resto (62.9%) fueron categorizados como Triple Positivo.

El régimen más común de tratamiento fue AC / THP (57.5%), y en total hasta 60% de los pacientes recibieron antraciclinas, en combinación con otros fármacos quimioterápicos, el resto de las pacientes recibieron esquemas basados en taxanos (THP) y taxanos y carboplatino (TCHP).

La pCR definida como definida como ypT0 ypN0 se logró en el 60%. Los pacientes con ausencia en la expresión de RH lograron una pCR en 83.3% de los casos, frente a 47.8% de la población triple positiva. Esta diferencia en la respuesta fue estadísticamente significativa ($p = 0.045$) (*Tabla 2*).

La razón de probabilidades (OR) mostró la presencia de RH como un factor de riesgo para no alcanzar una pCR con una OR= 6.6 (IC 95% 1.17-37.02). Debido al uso de diferentes esquemas de tratamiento neoadyuvante, se dividió a los pacientes en aquéllas que recibieron tratamiento con antraciclinas contra las que recibieron esquemas libres de éstas. El resultado mostró diferencias a favor del uso de antraciclinas; sin embargo, no alcanzó diferencia estadística ($p = 0.163$), con 14 pacientes que recibieron tratamiento con antraciclinas que alcanzaron una pCR (66.7%) frente a sólo seis pacientes que consiguieron una pCR (42.9%) y que no recibieron quimioterapia basada en éstas.

Los tumores no luminales HER2+ ($p = 0.040$) fueron predictores independientes de pCR en la regresión logística multivariante. Ninguna otra variante, como Ki67, índice de masa corporal, edad, tamaño del tumor, tipo de quimioterapia administrada y estado de los ganglios linfáticos, fue estadísticamente significativa (*Tablas 3 y 4*).

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro análisis mostraron que la presencia de receptores hormonales en el cáncer de mama subtipo HER2 impacta significativamente en la tasa de pCR ($p = 0.045$). Estos resultados provienen de una cohorte de pacientes no representativa de la Ciudad de México tratadas en una institución privada; sin embargo, cuentan con características simila-

res en cuanto a la edad, la distribución de sobrepeso/obesidad y estadio clínico con relación a otros estudios descriptivos de la población mexicana, no obstante, es importante mencionar que la mayoría de los estudios de referencia en la neoadyuvancia no incluyen dentro de su población mujeres latinoamericanas.

Para el análisis de la respuesta a la terapia neoadyuvante se eligió la definición más estricta de pCR, definida como ypT0 ypN0, el cual fue alcanzado en 60% de toda la población incluida. Esta definición puede discriminar mejor entre pacientes con resultados favorables y desfavorables en los subtipos más agresivos (triple negativo y HER2), aunque existe discrepancia en las definiciones de pCR entre los estudios.

Como objetivo primario se observó que la erradicación de la neoplasia fue mayor en el grupo de casos con receptores hormonales negativos (83 vs 48%). Esta diferencia es estadísticamente significativa y es superior a lo reportado en el ensayo NeoSphere¹³ (63.2 vs 26%), la corte de antraciclinas de TRYPHAENA¹⁴ (65 vs 48%) y la cohorte libre de ellas del mismo estudio (83 vs 50%), y es similar a lo reportado en el estudio TRAIN-2¹⁵ (89 vs 51%) de la cohorte de antraciclinas y su contraparte basada en esquemas de taxano y carboplatino (84 vs 55%), mostrando a pesar de la heterogeneidad de esquemas de tratamiento una respuesta favorable en pacientes con receptores hormonales negativos, pero casi la mitad de las pacientes con expresión de receptores hormonales alcanzó una pCR, (48%) lo cual indica un beneficio en la mayoría de la población estudiada.

Ninguna otra determinante clínica como índice de masa corporal, Ki-67, estado ganglionar o tamaño tumoral, mostró diferencia estadística en la respuesta al tratamiento neoadyuvante. Nuestro estudio tiene debilidades que deben ser consideradas al momento de interpretar los resultados: se trata del análisis retrospectivo de una población pequeña de un hospital privado, lo que corresponde a un sesgo de selección importante, por lo que los resultados solos son inferenciales. Por lo que una población mayor y una recolección de datos de otros centros oncológicos

Tabla 3: Análisis de regresión logística binaria.

Variable	Odds Ratio	IC 95%	p
Receptores hormonales negativos	7.49	(1.05-53.05)	0.040
Índice de masa corporal	1.01	(0.18-5.71)	0.988
Ki-67	4.5	(0.65-30.87)	0.125
Ganglios positivos	1.3	(0.20-9.22)	0.751

Tabla 4: Otras variables.

	Respuesta patológica completa		p
	Sí n (%)	No n (%)	
Ki67			
> 20	7 (38.9)	14 (82.4)	0.221
< 20	11 (61.1)	3 (17.6)	
Índice de masa corporal			
< 25	7 (38.9)	14 (82.4)	0.737
> 25	11 (61.1)	3 (17.6)	
Tamaño tumoral*			
T1	5 (23.8)	2 (14.3)	0.379
T2	11 (52.4)	7 (50)	
T3	4 (19.0)	4 (28.6)	
T4	1 (4.8)	1 (7.1)	
Ganglios*			
N0	6 (28.6)	4 (28.6)	0.913
N1	10 (47.6)	7 (50)	
N2	3 (14.3)	2 (14.3)	
N3	2 (9.5)	1 (7.1)	

* Según la Clasificación de American Joint Committee on Breast Cancer, 8va edición.¹⁶

podrían brindar mayor validez a los resultados anteriormente expuestos.

CONCLUSIONES

En esta población mexicana con cáncer de mama HER2+, existe una diferencia significativa entre el porcentaje que logra una pCR, favoreciendo a aquéllas con tumores que no expresan receptores hormonales en comparación con aquéllas que sí lo hacen. A pesar de esta diferencia, la mayoría de la población logra alcanzar este beneficio independientemente de su estado, con tasas de respuesta similares a los ensayos clínicos previamente descritos. No se asociaron otras variantes clínicas o patológicas que impactaran en la pCR.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018; 68: 7-30.
2. Henry NL et al. Cancer de mama. En: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan, Tepper, JE (Eds). Abeloff oncología clínica. 6th ed. Elsevier, Barcelona, España 2020, 1560-1603.
3. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. Nat Rev Mol Cell Biol. 2001; 2 (2): 127-137. doi: 10.1038/35052073.
4. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 1987; 235 (4785): 177-182.
5. Reynoso-Noverón N, Villareal-Garza C et al. Clinical and epidemiological profile of breast cancer in Mexico: results of the Seguro Popular. J Glob Oncol. 2017; 3(6): 757-764.
6. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001; 344 (11): 783-792.
7. Baselga J, Albanell J, Molina MA, Arribas J. Mechanism of action of trastuzumab and scientific update. Semin Oncol. 2001; 28 (5 Suppl 16): 4-11.
8. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2- positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012; 13 (1): 25-32.
9. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2017; 377 (2): 122-131.
10. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eitdmann H, Fasching PA et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 2012; 30 (15): 1796-1804.
11. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014; 384 (9938): 164-172.
12. I-SPY2 Trial Consortium, Yee D, DeMichele AM, Yau C, Isaacs C, Symmans WF et al. Association of event-free and distant recurrence-free survival with individual-level pathologic complete response in neoadjuvant treatment of stages 2 and 3 breast cancer: three-year follow-up analysis for the I-SPY2 adaptively randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2020; 6 (9): 1355-1362.
13. Gianni L, Pienkowski T, Im YH. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol. 2016; 17 (6): 791-800.
14. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYphaena). Ann Oncol. 2013; 24 (9): 2278-2284.
15. Van Ramshorst MS, Van der Voort A, Van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentjé VO et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 19 (12): 1630-1640.
16. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth edition of the AJCC cancer staging manual: breast cancer. Ann Surg Oncol. 2018; 25 (7): 1783-1778.



Recurrencia y características clínico patológicas en los grupos de riesgo establecidos por Oncotype Dx, original y TAILORx, en cáncer de mama temprano

Recurrence and clinical-pathologic characteristics in the risk groups stated by Oncotype Dx, original and TAILORx, in early stage breast cancer

Geovani Amador García,* Raúl Alejandro Andrade Moreno,* José Fabián Martínez Herrera,*‡
Raquel Gerson Cwilich,*§ Juan Alberto Serrano Olvera*

Citar como: Amador GG, Andrade MRA, Martínez HJF, Gerson CR, Serrano OJA. Recurrencia y características clínico patológicas en los grupos de riesgo establecidos por Oncotype Dx, original y TAILORx, en cáncer de mama temprano. An Med ABC. 2021; 66 (4): 263-272. <https://dx.doi.org/10.35366/102926>

RESUMEN

Introducción: Oncotype Dx® predice el riesgo de recurrencia y asiste la prescripción de quimioterapia adyuvante en cáncer de mama temprano con receptores hormonales positivos, HER2 negativo y ganglios negativos o hasta tres positivos. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de recurrencia y las características clínico-patológicas en los grupos de riesgo establecidos por Oncotype Dx®, según la puntuación de recurrencia tradicional y TAILORx. **Material y métodos:** Se incluyeron mujeres > 18 años con cáncer de mama temprano (estadio clínico I-IIIB), RH+/HER2 neg y ganglios negativos o 1-3 positivos. Se analizaron las características clínico-patológicas, recurrencia y supervivencia libre de recurrencia en los grupos con riesgo bajo, intermedio y alto. **Resultados:** Clasificación original: riesgo bajo 72 casos (52.94%), riesgo intermedio 49 (36.03%) y riesgo alto 15 (11.03%). Clasificación TAILORx: 28 pacientes (20.59%), 86 (63.24%) y 22 (16.18%) tuvieron riesgo bajo, intermedio y alto. Se observó recurrencia en 13/88 casos (14.8%); la supervivencia libre de recurrencia fue 91.3, 84.8 y 55.6% para

ABSTRACT

Introduction: Oncotype Dx® predicts the risk of recurrence and supports the prescription of adjuvant chemotherapy in early breast cancer with hormone receptor positive, HER2 negative, and node negative or up to three positive. **Objective:** To determine the frequency of recurrence and the clinicopathological characteristics in the risk groups established by Oncotype Dx®, according to the traditional recurrence score and TAILORx. **Material and methods:** Women > 18 years of age with early breast cancer (stage I-IIIB), Hormone receptor +/HER2 neg, and negative or 1-3 positive nodes were included. Clinicopathological characteristics, recurrence, and recurrence-free survival were analyzed in the low, intermediate and high risk groups. **Results:** Original classification: low risk 72 cases (52.94%), intermediate risk 49 (36.03%) and high risk 15 (11.03%). TAILORx classification: 28 patients (20.59%), 86 (63.24%) and 22 (16.18%) had low risk, intermediate and high risk. Recurrence was observed in 13/88 cases (14.8%); the recurrence free survival was 91.3, 84.8 and 55.6% for the

* Oncología Médica, Centro Médico ABC; Ciudad de México.

‡ Latin American Network for Cancer Research (LAN-CANCER),
Lima, Perú.

§ Directora del Centro de Cáncer, Centro Médico ABC; Ciudad de México.

Correspondencia: Dr. Juan Alberto Serrano Olvera

E-mail: serranoolvera@gmail.com

Recibido: 26/05/2021. Aceptado: 12/11/2021.



los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto en las categorías originales y 100, 86.2 y 66.7% en esos grupos según TAILORx. **Conclusiones:** La puntuación TAILORx distingue con mayor precisión al grupo de alto riesgo de recurrencia (16.8%), en cáncer de mama temprano, receptores hormonales positivos, HER2 negativo que requiere quimioterapia adyuvante, el cual se caracteriza por menor expresión de receptores de estrógenos y supervivencia libre de recurrencia.

Palabras clave: Cáncer de mama, Oncotype Dx, riesgo de recurrencia, tratamiento adyuvante.

Nivel de evidencia: II

Abreviaturas:

CM = Cáncer de mama.
RH = Receptores hormonales.
EC = Estadio clínico.
SLR = Supervivencia libre de recurrencia.
RB = Riesgo bajo.
RI = Riesgo intermedio.
RA = Riesgo alto.
RE = Receptores de estrógeno.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es la primera causa de cáncer en las mujeres y en la población general, de acuerdo con GLOBOCAN 2.2 millones de nuevos casos fueron esperados en 2020¹ (11.7%), lo que significa que aproximadamente uno de cada 10 casos nuevos con cáncer es un CM; además, esta enfermedad es la primera causa de muerte oncológica en mujeres, la cual representa 15% de la totalidad de las defunciones.^{2,3}

Se denomina etapa temprana a la presencia de tumores de mama en estadio clínico IA hasta IIB, incluye tumores T1 a T3 (< 20 mm hasta > 50 mm), ganglios axilares N0-N1 (sin ganglios afectados o metástasis móviles a ganglios axilares ipsilaterales en los niveles I y II); en el caso de la estadificación patológica pN0-pN1 (sin ganglios linfáticos regionales o micrometástasis o metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares y/o macrometástasis por ganglio centinela en los ganglios mamarios internos clínicamente negativos) y sin evidencia de enfermedad a distancia (M0).⁴

En los tumores con receptores hormonales (RH) positivos y HER2 negativo, el tratamiento adyuvante es la terapia hormonal con antiestrogénicos durante cinco a 10 años, basada en tamoxifeno (en mujeres pre- y postmenopáusicas) o inhibidores de la aromatasa (en mujeres postmenopáusicas), lo cual reduce el riesgo de recurrencia a 10 años en 50% (RR 0.53 en

low, intermediate and high risk original groups and 100, 86.2 and 66.7% in those groups according to TAILORx's score. **Conclusiones:** The TAILORx score is more accurate in distinguishing the group with a high risk of recurrence (16.8%), in early breast cancer, positive hormone receptors, negative HER2 requiring adjuvant chemotherapy, which is characterized by lower estrogen receptor expression and recurrence-free survival.

Keywords: Breast cancer, Oncotype Dx, risk of recurrence, adjuvant therapy.

Level of evidence: II

los primeros cuatro años y RR 0.68 durante los años 5-9) mientras la mortalidad por CM disminuye casi un tercio durante los primeros 15 años con la terapia adyuvante (RR 0.71).^{5,6}

La adición de terapia sistémica basada en antraciclinas y/o taxanos a la terapia hormonal ha demostrado reducir el riesgo de recurrencia en 30% en pacientes con CM temprano, con traducción en un beneficio absoluto de 5%; sin embargo, 85% de las pacientes se encuentran libres de recurrencia a 10 años sólo con terapia endocrina adyuvante, entonces un porcentaje elevado de esta población podría estar sobretratada innecesariamente, agregándose toxicidad aguda y crónica en órganos vitales (cardiológica, hematológica, neurológica, gastrointestinal, entre otras); por lo anterior, es esencial distinguir aquellas mujeres que se pueden beneficiar o no de la quimioterapia adyuvante.^{7,8}

Para reducir el sobretratamiento, es necesario determinar el estado de varios factores de alto riesgo de recurrencia, entre ellos los anatómicos (tamaño tumoral, estado ganglionar) y los biológicos (histología, tasa de proliferación, invasión linfovaskular y perineural, receptores hormonales, HER2).^{9,10} En los últimos 15 años, se han desarrollado pruebas genéticas que muestran su precisión para predecir la recurrencia del CM, entre ellas se encuentran la prueba de 21 genes (Oncotype Dx[®]), microarreglos de 70 genes (MamaPrint), 50 genes (PAM 50) o 12 genes (EndoPredict) y el Breast Cancer Index (BCI), entre otras.¹¹⁻¹⁶

Oncotype Dx[®] es una prueba multigénica desarrollada y validada para el cálculo del riesgo de recurrencia a través del análisis de 21 genes mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) en tejido tumoral.¹⁷ A partir de 250 genes candidatos publicados en bases genómicas, obtenidos de 447 pacientes participantes en tres ensayos clínicos diferentes, se seleccionaron 21 genes asociados

con proliferación celular (Ki67, STK 15, Survivin, CCNB1 y MYBL2), invasión (MMP11 y CTS2), expresión de receptores de estrógenos (ER, PGR, BCL2, SCUBE2) y de la vía de HER2 (GRB7 y HER2), así como GSTM1 (glutatión transferasa), CD68 y BAG1, los cuales se compararon con cinco genes de referencia (ACTB, GAPDH, RPLPO, GUS, TFRC); posteriormente, se calculó un algoritmo que arrojó una puntuación de recurrencia (SR) que oscila entre 0 y 100 puntos, derivado de la expresión de estos genes.¹⁷

Con base en el SR, las pacientes se clasifican en riesgo bajo (RB < 18 puntos) de recurrencia, intermedio (RI > 18 y < 31 puntos) y alto (RA > 31 puntos). En los estudios de validación, la supervivencia libre de recurrencia (SLR) a 10 años fue de 93.2% en RB, 85.7% con RI y 69.5% con RA. El beneficio de la quimioterapia adyuvante fue mayor en el grupo con RA, mientras que ese beneficio no se observó en el grupo RB. El papel de la quimioterapia adyuvante no fue claro en el grupo RI.^{18,19}

El estudio TAILORx (*The Trial Assigning Individualized Options for Treatment*) tuvo como objetivo primario demostrar la no inferioridad de la terapia endocrina comparada con la quimioendocrino terapia adyuvante en el grupo con riesgo intermedio, en ese trabajo se consideró un cambio en los rangos de los grupos de riesgo para minimizar el potencial de subtratamiento en los grupos de riesgo intermedio y alto. Al considerar que el riesgo de recurrencia es menor a 5% con tamoxifeno sólo en el grupo RB y que el beneficio de la quimioterapia adyuvante comienza a observarse a partir de los 11 puntos, los autores del estudio delimitaron los grupos RB (10 puntos o menos), RI (11-25 puntos) y RA (> 26 puntos).²⁰ La SLR a nueve años del grupo RB y terapia endocrina fue 84.0%, RI 83.3% con terapia endocrina y 84.3% con quimioterapia (HR 1.08, $p = 0.26$) y RA 75.7%, cumpliéndose el objetivo de no inferioridad de la terapia endocrina en comparación a quimioterapia en el grupo RI; sin embargo, se evidenció cierto beneficio en casos con edad menor a 50 años y SR 16 a 25 puntos.²⁰

El objetivo de este trabajo fue determinar las tasas de recurrencia y las características clínico patológicas en los grupos de riesgo establecidos con Oncotype Dx® (descripción original y TAILORx) en mujeres con CM temprano, RH positivos, HER2 negativo, tratadas en un centro médico privado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional del primero de enero 2008 al 31 de diciembre 2018. Se incluye-

ron mujeres con CM confirmado histopatológicamente, etapa temprana (EC 1I-IIB), mayores de 18 años, con RE y/o RP positivos (1-100% determinado por inmunohistoquímica de acuerdo al Colegio Americano de Patología) y HER2 negativo por inmunohistoquímica (0-1+) o relación HER2/CEP17 < 2.0 confirmado por hibridación *in situ* en casos con resultado 2+; ganglios axilares negativos o hasta tres positivos a metástasis, a quienes se solicitó la prueba genética de 21 genes (Oncotype Dx®). Se excluyeron casos con subtipo triple negativo, tumores > 5 cm, carcinoma *in situ*, estadio IIA y IIB bajo quimioterapia neoadyuvante.

Para cada caso se registraron las siguientes variables: edad, tamaño tumoral, estadio clínico al diagnóstico, lateralidad, histología, grado de diferenciación, número de ganglios afectados, tipo de cirugía realizada, expresión de RE, RP, HER2 y Ki-67, presencia o ausencia de invasión linfovascular o perineural, puntuación de recurrencia. Los grupos de riesgo de recurrencia se definieron de acuerdo a la puntuación de recurrencia y a los puntos de corte originales de OncotypeDx®: RB < 18 puntos, RI 19-30 y RA > 31; categorías con TAILORx: RB ≤ 10 puntos, RI 11-25 puntos y RA > 26 puntos. La enfermedad recurrente se definió como la evidencia radiológica, clínica, bioquímica o histopatológica de actividad neoplásica a nivel local, regional o a distancia durante el seguimiento de las pacientes.

Para el cálculo de la muestra, se aplicó el método de diferencia de proporciones, esperando una diferencia teórica de 23% en las tasas de recurrencia entre los grupos de bajo y alto riesgo de recurrencia, con un error alfa de 5% a dos colas y un poder estadístico de 80%, el tamaño de la muestra calculado fue 100 pacientes. Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión para las variables categóricas. La estadística inferencial incluyó la prueba de ANOVA de un factor para muestras independientes de tipo cuantitativo para la comparación entre grupos. Las variables categóricas fueron analizadas con prueba de χ^2 o prueba de Fisher con menos de cinco casos. Las variables ordinales se compararon por medio de la prueba de Kruskal-Wallis. El análisis multivariado incluyó la construcción de modelos utilizando variables con significancia estadística ($p < 0.05$) para la determinación de causalidad. Se realizó análisis de SLR de acuerdo a las dos clasificaciones por el método de Kaplan-Meier. El análisis estadístico se realizó con el paquete bioestadístico SPSS v 25.0 IBM. El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación.

RESULTADOS

Se identificaron 136 casos con CM temprano y determinación del riesgo de recurrencia mediante Oncotype Dx. La edad promedio al diagnóstico fue 55.04 años, rango 30-83; mientras que la variedad histológica más frecuente fue el carcinoma ductal (86.0%). La cirugía realizada con mayor frecuencia fue la mastectomía radical modificada en 60 casos (45.5%) seguido de la cirugía conservadora de mama en otros 52 (39.4%). Predominaron las categorías del tumor T1c y T2, 54.4 y 19.1%. El grupo con ganglios axilares positivos representó 18.4%; además, 93 pacientes (68.4%) tenían estadio clínico IA, cinco casos (3.7%) IB, 36 en etapa IIA (26.5%) y dos pacientes más (1.5%) tuvieron etapa IIB.

Todos los casos evaluados mostraron expresión positiva de RE (media de expresión 76.02%) pero sólo 120 (88.2%) tuvieron RP positivos (media 57.8%), 105 casos (82.0%) arrojaron expresión positiva > 50% de RE, mientras que 63.4% tuvo RP positivo > 50%. HER2 fue negativo en 99.3% de los casos analizados, el resultado no fue concluyente por inmunohistoquímica (2+) en un caso y no se encontró registro de su análisis mediante FISH.

El grado histológico bien diferenciado se informó en 39 casos (28.7%), moderadamente diferenciado 83 (61.0%) y poco diferenciado 14 (10.3%). La proliferación celular fue elevada (> 14%) en 55 casos (40.4%) y la media de expresión fue 15.9%, rango 1-85%.

El SR según los criterios originales¹⁸ permitió distinguir 72 pacientes (52.94%) en el grupo RB, 49 (36.03%) con RI y 15 (11.03%) en el grupo RA. La expresión positiva de RE < 50% fue observada con mayor frecuencia en el grupo RA (60, 82 y 87%, respectivamente, $p = 0.022$). Un comportamiento similar se notó en cuanto a la prevalencia de expresión positiva de RP < 50%, RB 33.3%, RI 63.4%, RA 75.4%, $p < 0.001$. También el grado histológico fue mayor (grados II y III) en aquéllas del grupo RA. Ki67 > 14% se detectó en 80% con RA, 37.5% con RB y 32.7% con RI, $p = 0.004$; además, la invasión vasculolinfática fue mayor en el grupo con alto riesgo (RB 25%, RI 28.6% y RA 60%), $p = 0.026$ (*Tabla 1*).

De acuerdo a categoría de grupos TAILORx,²⁰ 28 pacientes (20.59%) se clasificaron con RB, 86 (63.24%) RI y 22 casos (16.18%) en RA. De la clasificación original, 44 pacientes (61.1%) de riesgo bajo fueron reclasificadas como riesgo intermedio y siete de riesgo intermedio (14.3%) pasaron al RA, $p < 0.0001$ en RB y $p < 0.0001$ en RA. La edad promedio fue menor en el grupo RA (60.6, 53.67 y 53.1 años,

respectivamente), $p = 0.013$. En el grupo con RA se observó mayor proporción de casos con RE ($p = 0.004$) y RP positivos < 50% ($p < 0.001$); mayor grado histológico, $p = 0.008$; elevada proliferación celular, $p = 0.001$ e invasión vasculolinfática, $p = 0.046$.

En relación con las categorías originales de riesgo, la quimioterapia adyuvante se prescribió a 2/72 casos del grupo RB (2.8%), 5/49 (10.2%) con RI y a 5/15 (33.3%) con RA, $p = 0.001$. Por otra parte, con los criterios TAILORx, se registró prescripción de quimioterapia adyuvante en 1/28 (3.6%) con RB, 4/86 (4.7%) con RI y en 7/22 pacientes (31.8%) con RA, $p < 0.0001$. Los esquemas de quimioterapia empleados fueron diversos, siendo los más frecuentes docetaxel/ciclofosfamida en cinco casos (41.7%), doxorrubicina/ciclofosfamida seguido de paclitaxel en cuatro (33.3%), un caso (8.3%) para cada uno de los siguientes: CMF, paclitaxel monodroga o tomografía axial computada (TAC). La terapia endocrina más empleada fue tamoxifeno, en las mujeres premenopáusicas así como un inhibidor de la aromatasa entre la postmenopáusicas.

La mediana del tiempo de seguimiento fue 11.6 años, (rango 9.1 m-12.4 años), durante este periodo 48 casos (35.3%) se perdieron del seguimiento; de las restantes 88 mujeres, se detectó recurrencia en 13 (14.8%) de ellas. La mediana de SLR fue 131.59 meses, (rango 9.1-149.13 meses). En los grupos de riesgo descritos por Paik¹⁸ la recurrencia se documentó en cuatro casos (8.7%) con RB, cinco (15.2%) con RI y cuatro (44.4%) con RA, $p = 0.022$, mientras con TAILORx no se documentó recurrencia con RB, pero RI y RA se registró en ocho (13.8%) y cinco (33.3%) respectivamente, $p = 0.034$ (*Tabla 2*). En relación al número de sitios de recurrencia y localización de la recurrencia, no se observó diferencia (*Tabla 3*).

En los grupos de riesgo originales, la tasa de SLR a 11.6 años fue RB 91.3%, RI 84.8% y RA 55.6% (Log Rank 0.017); la mediana de SLR fue 138.1, 126.1 y 96.4 meses, respectivamente (*Figura 1*). Por otra parte, en los grupos de riesgo TAILORx, la tasa de SLR fue RB 100%, RI 86.2 y 66.7% con RA (Log Rank 0.025), la mediana de SLR fue 132.2 y 100.6 meses RI y RA (*Figura 2*). El análisis multivariado de Cox evidenció que la expresión de RE < 50% (HR 5.191, IC05% 1.345-19.886), RP < 50% (HR 1.508, IC95% 0.426-5.436) e invasión linfovacular (HR 1.191, IC95% 0.702-0.124) fueron factores asociados al desarrollo de recurrencia sistémica; sin embargo, la única variable que retuvo diferencia estadística fue la expresión de RE < 50%, $p = 0.016$ (*Tabla 4*).

Tabla 1: Características generales.

	Total	Original			p	TAILORx			p
		Bajo	Intermedio	Alto		Bajo	Intermedio	Alto	
		n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	
Pacientes	136	72 (52.9)	49 (36.03)	15 (11.03)		28 (20.59)	86 (63.24)	22 (16.18)	
Edad (media)	55.04	55.52	55.26	51.93	0.854	60.68	53.67	53.18	0.013
Histología									
Ductal invasor	117 (86.0)	64 (88.9)	38 (77.6)	15 (100)		24 (85.7)	73 (84.9)	20 (90.9)	
Lobulillar invasor	11 (8.1)	4 (5.6)	7 (14.3)	0 (0)	0.115	1 (3.6)	8 (9.3)	2 (9.1)	0.729
Mucinoso	5 (3.7)	2 (2.8)	3 (6.1)	0 (0)		1 (3.6)	4 (4.7)	0 (0.0)	
Mixto	3 (2.2)	2 (2.8)	1 (2.0)	0 (0)		2 (7.1)	1 (1.2)	0 (0.0)	
Cirugía									
MRM	60 (45.5)	35 (51.5)	19 (38.8)	6 (40.0)		12 (46.2)	38 (45.2)	10 (45.5)	
MS	7 (5.3)	2 (2.9)	5 (10.2)	0 (0.0)	0.778	1 (3.8)	6 (7.1)	0 (0.0)	0.883
MCCAP	13 (9.8)	6 (8.8)	3 (6.1)	4 (26.7)		2 (7.7)	7 (8.3)	4 (18.2)	
CC	52 (39.4)	25 (36.8)	22 (44.9)	5 (33.3)		11 (42.3)	33 (39.3)	8 (36.4)	
Tamaño tumoral									
T1mi	1 (0.7)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)		1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	
T1a	4 (2.9)	3 (4.2)	1 (2.0)	0 (0.0)	0.858	0 (0.0)	4 (4.7)	0 (0.0)	0.815
T1b	31 (22.8)	16 (22.2)	10 (20.4)	5 (33.3)		6 (21.4)	19 (22.1)	6 (27.3)	
T1c	74 (54.4)	39 (54.2)	29 (59.2)	6 (40.0)		16 (57.1)	48 (55.8)	10 (45.5)	
T2	26 (19.1)	13 (18.1)	9 (18.4)	4 (26.7)		5 (17.9)	15 (17.4)	6 (27.3)	
Ganglios									
pN0	111 (81.6)	64 (88.9)	35 (71.4)	12 (80.0)	0.052	25 (89.3)	70 (81.4)	16 (72.7)	0.443
pN1	25 (18.4)	8 (11.1)	14 (28.6)	3 (20.0)		3 (10.7)	16 (18.6)	6 (27.3)	
Etapa clínica									
IA	93 (68.4)	56 (77.8)	28 (57.1)	9 (60.0)	0.139	21 (75.0)	60 (69.8)	12 (54.5)	0.202
IB	5 (3.7)	1 (1.4)	4 (8.2)	0 (0.0)		0 (0.0)	5 (5.8)	0 (0.0)	
IIA	36 (26.5)	14 (19.4)	16 (32.7)	6 (40.0)		7 (25.0)	19 (22.1)	10 (45.5)	
IIB	2 (1.5)	1 (1.4)	1 (2.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	
RE									
Positivo	136 (100.0)	72 (100.0)	49 (100.0)	15 (100.0)	–	28 (100.0)	86 (100.0)	22 (100.0)	–
Negativo	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
RP									
Positivo	120 (88.2)	70 (97.2)	42 (85.7)	8 (53.3)	–	27 (96.4)	81 (94.2)	12 (54.5)	–
Negativo	16 (11.8)	2 (2.8)	7 (14.3)	7 (46.7)		1 (3.6)	5 (5.8)	10 (45.5)	
RE % media	76.02	75.94	75.79	76.02	0.483	76.85	75.94	76.02	0.650
RP % media	57.8	59.3	58.56	59.71	0.339	59.0	59.34	59.71	0.371
RE > 50%	105 (82.0)	60 (87.0)	36 (81.8)	9 (60.0)	0.022	27 (100.0)	65 (80.2)	13 (65.0)	0.004
RP > 50%	83 (63.4)	52 (75.4)	26 (55.3)	5 (33.3)	< 0.001	24 (88.9)	51 (61.4)	8 (38.1)	< 0.001
Her2 (-)	135 (99.3)	72 (100.0)	49 (100.0)	14 (93.3)		28 (100.0)	86 (100.0)	21 (95.5)	
Grado Dif.									
G1	39 (28.7)	27 (37.5)	11 (22.4)	1 (6.7)	0.010	9 (32.1)	29 (33.7)	1 (4.5)	0.008
G2	83 (61.0)	41 (56.9)	31 (63.3)	11 (73.3)		17 (60.7)	50 (58.1)	16 (72.7)	
G3	14 (10.3)	4 (5.6)	7 (14.3)	3 (20.0)		2 (7.1)	7 (8.1)	5 (22.7)	
Ki67 media	15.90	12.86	15.04	33.35	0.079	13.34	12.56	32.24	0.088
Ki67 > 14%	55 (40.4)	27 (37.5)	16 (32.7)	12 (80.0)	0.004	10 (35.7)	28 (32.6)	17 (77.3)	0.001
ILV+	41 (30.1)	18 (25.0)	14 (28.6)	9 (60.0)	0.026	5 (17.9)	25 (29.1)	11 (50.0)	0.046
IPN+	29 (21.3)	15 (20.8)	9 (18.4)	5 (33.3)	0.460	22 (78.6)	69 (80.2)	16 (72.7)	0.745

MRM = mastectomía radica modificada, MS = mastectomía simple, MCCAP = mastectomía conservadora de complejo areola pezón, CC = cirugía conservadora, RE = receptores de estrógenos, RP = receptores de progesterona, ILV = invasión linfovascular, IPN = invasión perineural.

DISCUSIÓN

En México, se han publicado dos trabajos sobre este tema en particular. Gerson y colaboradores²¹ reportaron similar prevalencia de los grupos de riesgo al utilizar los puntos de corte originales (63.9, 22.2 y 13.9%); el otro reporte mexicano usó los puntos de corte descritos por Paik¹⁸ y encontró menor proporción de casos con RB (48%), mayor proporción de casos con RI (31%) y RA (21%) entre 96 casos de una Institución Pública;²² posiblemente, esas diferencias estén asociadas al mayor tamaño tumoral (38% con tumores de 2-4 cm y 7% con tamaño > 4 cm) y mayor proporción de casos con ganglios axilares positivos (34% con uno a tres positivos).

Aquí, las características clínico-patológicas asociadas al grupo RA fueron, en ambos sistemas de categorización, la expresión < 50% de RE y RP, elevado Ki67 y presencia de invasión linfovascular, aunque sólo RE < 50% retuvo diferencia estadística en el análisis multivariado. Paik y colaboradores¹⁸ informaron mayor tasa de recurrencia a distancia en pacientes menores de 50 años (21.1 vs 12.3%), tumor mayor a 2 cm (17.5 vs 13.3%) y tumores poco diferenciados. Por otra parte, Sparano y su equipo²⁰

describieron que en el grupo con la puntuación de recurrencia > 26 puntos (grupo RA) había mayor proporción de casos con expresión negativa de RE (3%), de progesterona (30%) y grado histológico alto (50%). Dichas características han sido consistentemente reportadas por varios autores (Gerson, Bargallo, Huang);²¹⁻²³ recientemente, Sparano y su grupo²⁴ señalaron que la estratificación clínica basada en el tamaño tumoral y grado histológico provee información pronóstica adicional al perfil de riesgo de 21 genes, principalmente en mujeres premenopáusicas. Por lo anterior, Zhang y colaboradores²⁵ desarrollaron un modelo predictor del riesgo de recurrencia, basado en cuatro variables: Ki67 > 27.5%, expresión de RP < 55% o > a 55% pero con riesgo clínico elevado (tamaño tumoral > 3 cm y/o alto grado histológico), el desempeño del modelo fue contrastado con los criterios de originales de Oncotype Dx y TAILORx; en la fase de validación del modelo se estimó sensibilidad 50%, especificidad 95.8%, valor predictivo positivo 72% y predictivo negativo 89.9%.

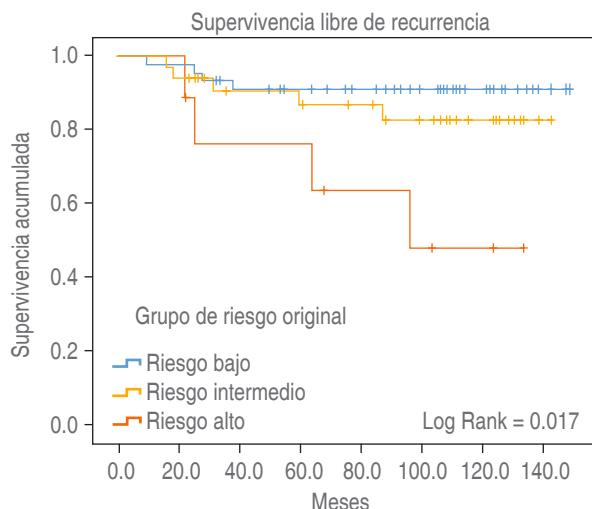
En este reporte, la quimioterapia adyuvante fue prescrita en 12/136 casos (8.8%), según la categoría original y TAILORx, RB (2.8 vs 3.6%), RI (10.2 vs 4.7%) y RA (33.3 vs 31.8%). La relevancia de la categorización de los grupos de riesgo, la confiabilidad de su papel pronóstico y mejor comprensión del uso de Oncotype Dx han permitido, a través de los años, reducir la prescripción de quimioterapia en los grupos con bajo o intermedio riesgo de recurrencia. En el primer reporte nacional, se informó que 25% de los casos analizados fue tratado con quimioterapia adyuvante, aunque 58% fue considerado para dicha modalidad terapéutica previo al resultado de Oncotype Dx.²¹ El otro estudio nacional indicó que la recomendación de quimioterapia disminuyó de 48 a 34% en los 96 casos analizados y de 59 a 32% en casos con ganglios axilares positivos, debido al resultado del estudio genómico.²²

Tabla 2: Riesgo de recurrencia por grupo.

Grupo de riesgo original			
Presencia de recurrencia	Bajo n (%)	Intermedio n (%)	Alto n (%)
Sí	4 (8.7)	5 (15.2)	4 (44.4)
No	42 (91.3)	28 (84.8)	5 (55.6)
Grupo de riesgo TAILORx			
Sí	0 (0.0)	8 (13.8)	5 (33.3)
No	15 (100.0)	50 (86.2)	10 (66.7)

Tabla 3: Número y sitios de recurrencia por grupo de riesgo.

	Grupos de riesgo original			p	Grupos de riesgo TAILORx			p
	Bajo n (%)	Intermedio n (%)	Alto n (%)		Bajo n (%)	Intermedio n (%)	Alto n (%)	
Número sitios de recurrencia	1	2 (50.0)	3 (60.0)	4 (100)	0.263	0 (0.0)	5 (62.5)	4 (80.0)
	2-3	2 (50.0)	2 (40.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	3 (37.5)	1 (20.0)
Sitios de recurrencia	Sitios de bajo riesgo	2 (50.0)	3 (60.0)	2 (50.0)	0.940	0 (0.0)	4 (50.0)	3 (60.0)
		2 (50.0)	2 (40.0)	2 (50.0)		0 (0.0)	4 (50.0)	2 (40.0)



Grupo de riesgo	Media SLR (m)	IC 95%
Bajo	138.1	127.8-148.4
Intermedio	126.1	112.4-139.9
Alto	92.8	61.6-124.1

Figura 1: Supervivencia libre de recurrencia en los grupos de riesgo original.

En nuestro trabajo, los esquemas de quimioterapia basados en taxanos sin antraciclinas (TC) o compuestos por antraciclinas seguidos de un taxano (AC-P) fueron los más frecuentes. Estas combinaciones de fármacos han sido empleadas desde hace varios años; en la actualidad, no hay consenso sobre cuál esquema sea el mejor en la adyuvancia del CM temprano. En el ensayo TAILORx la combinación de docetaxel y ciclofosfamida, así como los esquemas que contienen antraciclinas fueron los que se indicaron con mayor frecuencia.²⁰ Un estudio retrospectivo en CM, etapa I-III, con RH positivos y HER2 negativo a quienes se realizó Oncotype Dx analizó la prescripción de quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas o libre de ellas en función de los grupos de riesgo, edad, etapa clínica, grado tumoral y estado de los receptores de progesterona; entre 6,741 casos con puntuación de riesgo, los autores informaron que el uso de antraciclinas aumentó conforme el riesgo de recurrencia era mayor, RB 1.6%, RI 8.2% y RA 33.6%; también, este tipo de agentes antitumorales fue utilizado con mayor frecuencia en menores de 65 años (40 vs 6.4%) y ganglios axilares positivos (26.2 vs 6.6%). Los autores señalaron que la prescripción de las antraciclinas fue más frecuente aún en pacientes con RB o RI con ganglios positivos; sin embargo, el estado ganglionar axilar no parece haber sido un factor de selección del tratamiento en el grupo con RA.²⁶

La esencia del estudio publicado por Paik¹⁸ fue validar, de manera prospectiva, la capacidad de la prueba de 21 genes para predecir el riesgo de recurrencia en casos con ganglios negativos y RE positivos tratados con tamoxifeno adyuvante, sus resultados rápidamente derivaron en considerar que el grupo RA debía recibir quimio y endocrinoterapia y, ante la carencia de información, la quimioterapia seguida de terapia hormonal era indicada en casos con RI y ganglios positivos.²⁷ TAILORx²⁰ fue un ensayo controlado, prospectivo, el cual analizó 10,253 mujeres de 18 a 75 años, con CM, RH positivos, HER2 negativo y ganglios axilares negativos, el cual fue dirigido para evaluar la no inferioridad de la terapia endocrina frente a la quimioterapia adyuvante en casos con RI (puntuación 11-25). Los autores concluyeron que la terapia hormonal adyuvante tiene una eficacia similar a la quimio y terapia endocrina en términos de la supervivencia libre de enfermedad invasiva, recurrencia a distancia, locorregional y supervivencia global, por lo anterior, la quimioterapia adyuvante ha quedado reservada sólo para los casos con RA y mujeres jóvenes.

En el presente trabajo, ni la eficacia aislada para la terapia endocrina ni la proporción de cambio en la recomendación del tipo de terapia adyuvante fueron evaluadas. Gerson y colaboradores²¹ reportaron que 69% del grupo RI y 100% con RA recibieron quimio-

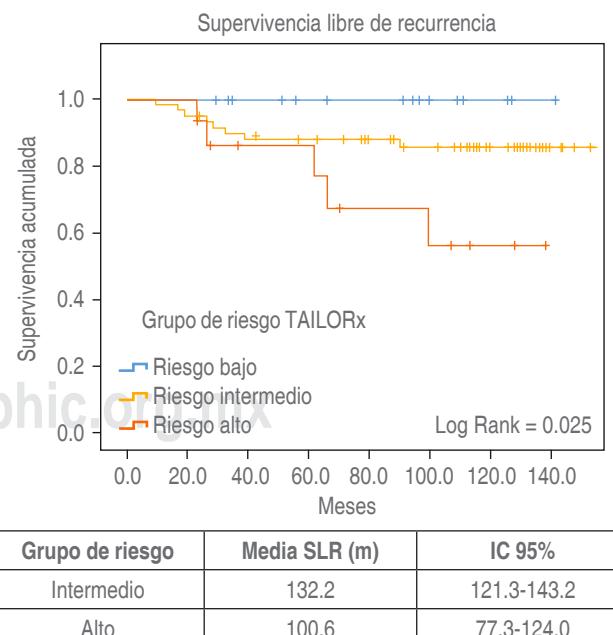


Figura 2: Supervivencia libre de recurrencia en los grupos de riesgo TAILORx.

Tabla 4: Análisis multivariado de Cox para recurrencia sistémica.

	Regresión de Cox					IC 95%	
	Beta	Grados de libertad	p	Hazard ratio	Inferior	Superior	
RE < 50%	1.647	1	0.016	5.191	1.355	19.886	
RP < 50%	0.411	1	0.524	1.508	0.426	5.346	
Ki-67	-0.152	1	0.817	0.859	0.237	3.110	
Grado histológico		2	0.310				
1	-1.476	1	0.138	0.229	0.033	1.607	
2	-0.420	1	0.597	0.657	0.138	3.124	
Invasión linfovascular	0.175	1	0.802	1.191	0.304	4.664	
Invasión perineural	-0.354	1	0.689	0.702	0.124	3.964	

IC = Intervalo de confianza, RE = receptores estrogénicos, RP = receptores de progesterona.

terapia y se informó cambio de recomendación terapéutica en 57%; posiblemente, esta diferencia refleja un cambio de la cultura médica a través del aprendizaje y mejor entendimiento del uso de Oncotype Dx. Bargalló y su equipo²² señalaron que la decisión de tratamiento sistémico se modificó en 32% de los casos debido al resultado de la prueba de 21 genes, el cambio de recomendación terapéutica fue mayor en el grupo con ganglios positivos en comparación con aquéllas sin afectación ganglionar, 41 vs 27%. Albain y su equipo²⁸ en un estudio de revisión informaron que el resultado de Oncotype Dx fue capaz de modificar la prescripción de la terapia adyuvante entre 18 y 44% de los casos.

En esta población, la enfermedad recurrente se observó en 13/88 (14.8%) casos; para los grupos RB, RI y RA de la categoría original ésta fue detectada en 8.7, 15.2 y 44.4% en comparación con 0, 13.8 y 33.3% de los casos, respectivamente según los puntos de cohorte del TAILORx. Dos o más sitios de recurrencia en el grupo RA fueron más frecuentes con los criterios TAILORx vs originales (20 vs 0%) mientras que el involucro de órganos viscerales fue mayor en el grupo RA, (50 vs 40%). Ninguno de los estudios nacionales, previamente publicados, determinó la frecuencia de recurrencia en los distintos grupos de riesgo (Gerson, Bargalló).^{21,22} Comparativamente, Paik¹⁸ estimó la tasa de recurrencia a distancia a 10 años en 6.8, 14.3 y 30.5% en los grupos con bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente; estas cifras fueron similares a las observadas en este trabajo.

El ensayo TAILORx intentó determinar con mayor certeza la tasa de recurrencia en cada grupo de riesgo y la no inferioridad al tratar con terapia endo-

crina o quimioterapia al grupo RI;²⁰ en ese estudio se consideró la recurrencia como una variable compuesta donde se incluyó la recurrencia local, locorregional, contralateral, a distancia, segundas neoplasias primarias mamarias y la defunción; la frecuencia de eventos fue 11.4% en el grupo con puntuación < 10 (RB), 13.6% con puntuación > 26 (RA), en el grupo con puntuación 11-25 (RI) que fueron tratados sólo con terapia endocrina la prevalencia fue 12.8% y en aquéllos con la misma puntuación tratadas con quimioterapia fue 12.1%; sin embargo, en relación con la recurrencia a distancia, ésta fue detectada en 28/1,619 con RB, 107/3,339 con RI y terapia endocrina, 92/3,312 con RI y quimioendocrinoterapia, 80/1,389 casos con RA.

En la población de nuestro centro, la tasa y mediana de SLR a 11.6 años fue menor en el grupo RA, tanto con los puntos de corte tradicionales y TAILORx. El ensayo TAILORx²⁰ fue enfocado en determinar la no inferioridad de la terapia endocrina adyuvante en los grupos con riesgo bajo e intermedio, lo cual se tradujo en similares tasas de supervivencia libre de enfermedad invasiva, recurrencia a distancia o locoregional, así como supervivencia global a cinco y nueve años. Los resultados del ensayo corroboraron la hipótesis de trabajo, los grupos con riesgo bajo o intermedio tratados con terapia endocrina o quimioendocrinoterapia cursaron con similares expectativas en los rubros evaluados; sin embargo, el grupo con riesgo elevado tuvo peores expectativas de control locoregional y a distancia así como en supervivencia global.

Hasta el momento, el presente trabajo es el que ha analizado los grupos de riesgo de Oncotype Dx en el

mayor número de casos con CM temprano en México; además, es el único estudio nacional que ha realizado la comparación de variables clínico patológicas y recurrencia tumoral en función de los puntos de corte propuestos originalmente por Paik y colaboradores¹⁸ y aquéllos empleados en el estudio TAILORx²⁰. No obstante, los resultados de la presente investigación deben ser interpretados con cautela, ya que existen algunas condiciones metodológicas que limitan su validez externa, entre ellas el carácter observacional y retrospectivo, el tamaño pequeño de la muestra, así como la pérdida de seguimiento del 35.3% de los casos. Además, este trabajo no fue capaz de explorar el efecto de la quimioterapia adyuvante en el grupo RI-TAILORx y tampoco pretendió evaluar la proporción de cambio en las recomendaciones del tratamiento adyuvante.

CONCLUSIONES

La puntuación de riesgo de recurrencia determinado mediante Oncotype Dx identifica tres grupos del cáncer de mama temprano, receptores hormonales positivos, HER2 negativo y ganglios axilares negativos o hasta tres positivos, los más frecuentes son el de riesgo bajo o intermedio. Los puntos de corte TAILORx detectan con mayor precisión los grupos que no requieren quimioterapia adyuvante. El grupo de alto riesgo es caracterizado por menor edad y menor expresión positiva de receptores estrogénicos. La recurrencia de la enfermedad y la supervivencia libre de recurrencia a largo plazo son mayores en los grupos con riesgo bajo o intermedio en comparación al de riesgo alto. Para este grupo de mujeres con cáncer de mama temprano es indispensable contar con esta herramienta genómica con el objetivo de seleccionar correctamente quiénes pueden prescindir o no de la quimioterapia adyuvante.

REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71 (3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. Atlanta: American Cancer Society, Inc, 2019. [Consulted 26 February 2021] Available in: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>
3. Walks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. JAMA. 2019; 321 (3): 288-300.
4. Kim EJ, Park HS, Kim JY, Kim SI, Cho YU, Park BW. Assessment of the Prognostic Staging System of American Joint Committee on Cancer 8th Edition for Breast Cancer: Comparisons with the Conventional Anatomic Staging System. J Breast Cancer. 2020; 23 (1): 59-68.
5. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Darby S, McGale P et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2011; 378: 771-784.
6. Clarke M, Collins R, Davies C, Godwin J, Gran R, Peto R. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 1998; 351 (9114): 1451-1467.
7. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan H C, Clarke M et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet. 2012; 379: 432-444.
8. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-Gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. J Clin Oncol 2008; 26 (5): 721-728.
9. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. Oncologist. 2004; 9 (6): 606-616.
10. Rakha EA, Reis-Fihlo JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V et al. Breast Cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. Breast Cancer Res. 2010; 12 (4): 207.
11. Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature. 2002; 415: 530-36.
12. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. N Engl J Med. 2016; 375 (8): 717-729.
13. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vivkery T et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. J Clin Oncol. 2009; 27: 1160-1167.
14. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncootype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. J Clin Oncol. 2013; 31: 2783-2790.
15. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Singer CF et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. Clin Cancer Res. 2011; 17 (18): 6012-6020.
16. Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsky P, Kronenwett R, Denkert C et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2018; 4 (4): 545-553.
17. Sparano J, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. J Clin Oncol. 2008; 26: 721-728.
18. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med. 2004; 351: 2817-2826.
19. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with

- node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11 (1): 55-65.
20. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379 (2): 111-121.
21. Gerson R, Alban LF, Villalobos A, Serrano JA. Características clinicopatológicas, pronóstico e influencia en el tratamiento adyuvante en los grupos de riesgo de recurrencia determinados por el perfil de expresión de 21 genes, Oncotype Dx, en cáncer de mama temprano. *Gac Med Mex.* 2012; 148 (2): 117-124.
22. Bargallo JE, Lara F, Shaw-Dulin R, Pérez-Sánchez V, Villarreal-Garza C, Maldonado-Martínez H et al. A study of the impact of the 21-gene breast cancer assay on use of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer in a Mexican public hospital. *J Surg Oncol.* 2015; 111: 203-207.
23. Huang JL, Kizy S, Marmor S, Altman A, Blaes A, Beckwith H et al. Tumor grade and progesterone receptor status predict 21-gene recurrence score in early stage invasive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 172 (3): 671-677.
24. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS et al. Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380: 2395-2405.
25. Zhang Y, Zhou Y, Mao F, Yao R, Sun Q. Ki67 index, progesterone receptor expression, histologic grade and tumor size in predicting breast carcinoma recurrence risk: a consecutive cohort study. *Cancer Comm (Lond).* 2020; 40 (4): 181-193.
26. Henderson J, Adams P, Barber K. Factors determining anthracycline use in hormone receptor positive, early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2019; 19: e475-e480.
27. Jasem J, Fisher C, Amini A, Shagisultanova E, Ravinotvich R, Borges V et al. The 21-gene recurrence score assay for node-positive, early-stage breast cancer and impact of RxPONDER trial on chemotherapy decision-making: have clinicians already decided? *J Natl Compr Canc Netw.* 2017; 15 (4): 494-503.
28. Albain KS, Paik S, Van't Verr L. Prediction of adjuvant chemotherapy benefit in endocrine responsive, early breast cancer using multigene assays. *Breast.* 2009; (Suppl 3): S141-S145.



Malignant spinal cord compression and it's induced microvascular changes

Compresión maligna de la médula espinal y los cambios microvasculares inducidos

Daniela Shveid Gerson,* Alejandro Noguez Ramos,† Sergio Moreno Jiménez§

How to cite: Shveid GD, Noguez RA, Moreno JS. Malignant spinal cord compression and it's induced microvascular changes. An Med ABC. 2021; 66 (4): 273-282. <https://dx.doi.org/10.35366/102927>

ABSTRACT

Spinal cord compression is considered a neuro-oncologic emergency. Any patient with back pain should receive a thorough evaluation and opportune treatment. Although the true incidence is unknown, *post mortem* analysis has shown that metastatic spinal cord compression may be present in 5-10% of patients with advanced cancer. Spinal cord compression may be the initial manifestation of cancer in up to 20% of patients with malignant neoplasms especially as a great number of them are metastatic in origin. The neoplasm which is most commonly associated with spinal cord compression is lung cancer (15% of cases), breast and prostate cancer in women and men, respectively. Vascular compression, specifically of the epidural venous plexus, may result as a secondary lesion, causing venous infarction and irreversible neurologic affection, as well as increased vessel permeability and subsequent edema, of which several essential pathological mechanisms and interactions take place. The goal of treatment is to preserve nerve function, reduce pain and symptoms associated to the compression and prevent disability. It is essential treatment must start within 24 hours of diagnosis and may range from steroids, to radiotherapy, surgery and palliative care. Overall, the prognosis of spinal cord compression from a malignant neoplasm is very poor,

RESUMEN

La compresión de la médula espinal es considerada una emergencia neurooncológica. Cualquier paciente oncológico con dolor en la columna debe recibir una evaluación completa y tratamiento oportuno. Aunque la incidencia específica es desconocida, análisis post mortem han mostrado que puede existir una compresión medular metastásica en 5-10% de pacientes con cáncer avanzado. La compresión de la médula espinal puede ser la manifestación inicial de una neoplasia en hasta 20% de pacientes con neoplasias malignas, en especial aquellas que debutan de manera metastásica. La neoplasia más asociada a dicha compresión es el cáncer de pulmón en 15% de los casos y mama y próstata en mujeres y hombres, respectivamente. La compresión vascular, específicamente del plexo venoso epidural, puede resultar de una lesión secundaria, causando infartos venosos y afección neurológica irreversible, al igual que aumento en la permeación vascular y generación subsecuente de edema, los cuales cuentan con diferentes mecanismos e interacciones patológicas. El objetivo del tratamiento es preservar la función nerviosa, reducir el dolor y los síntomas asociados, al igual que prevenir la discapacidad. Es de suma importancia que el tratamiento inicie en las primeras 24 horas de que se haga el diagnóstico y puede variar desde esteroides a radioterapia, cirugía y tratamiento paliativo.

www.medigraphic.org.mx

* Department of Medical Oncology, The ABC Medical Center, Institución de Asistencia Privada (IAP), Mexico City.

† Department of Medical Oncology, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». Mexico City.

§ Department of Neurosurgery, The ABC Medical Center, IAP and Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Mexico City.

Received: 26/05/2021. Accepted: 11/11/2021.

Correspondence:

Daniela Shveid Gerson

E-mail: daniela.shveid.gerson@gmail.com



oscillating between three and six months survival post-diagnosis.

Keywords: Spinal cord compression, oncologic emergencies, microvascular changes.

Level of evidence: III

INTRODUCTION

Epidural spinal cord compression is considered a neuro-oncologic emergency. Any patient with back pain should receive a thorough evaluation and opportune treatment, should it be warranted. It is considered that approximately 5-14% of all patients with cancer will develop clinical evidence of spinal cord compression, typically neurologic dysfunction and paraplegia. Although the true incidence is unknown, post mortem analysis has shown that metastatic spinal cord compression may be present in 5-10% of patients with advanced cancer.¹ Of this 5%, epidural metastasis are distributed as the following: 70% occur in the thoracic spine, 20% in the lumbosacral spine, 10% in the cervical spine and between 10 to 38-40% manifest as a multifocal epidural tumor. Spinal cord compression may be the initial manifestation of cancer in up to 20% of patients with malignant neoplasms especially as a great number of them are metastatic in origin.

The neoplasm which is most commonly associated with spinal cord compression is lung cancer (15% of cases), although myeloma, lymphoma, prostate, breast and carcinoma of unknown primary site are considered to account for 10% of cases, respectively, the most common of the latter being breast and prostate cancer in women and men, respectively. Multiple myeloma may cause spinal cord compression by a variety of factors, including generation of a vertebral fracture, amyloidoma or plasmacytoma. Breast and lung cancer tend to involve the thoracic spine while tumors of the colon, pelvis and prostate are more akin to the lumbosacral segments.

There are several ways in which a neoplasm may induce spinal cord compression. The first and most common is when metastasis to a vertebral body extends onto the epidural space, which results in spinal cord compression. Collapse of a vertebral body may occur, causing bone and/or tumoral fragments to be displaced into the spinal cord. Another manner in which this may occur is in the case of neuroblastoma

Por lo general, el pronóstico de una persona con compresión medular por una neoplasia maligna es pobre, oscilando entre tres y seis meses de supervivencia posterior al diagnóstico.

Palabras clave: Compresión de la médula espinal, emergencia oncológica, cambios microvasculares.

Nivel de evidencia: III

or lymphoma, where the tumor may grow into the spinal canal, through the neural foramina, destroying osseous tissue, resulting in compression. Vascular compression, specifically of the epidural venous plexus, may result as a secondary lesion, causing venous infarction and irreversible neurologic affection, as well as increased vessel permeability and subsequent edema. Finally, a rare cause of spinal cord compression is direct metastasis to the spinal cord.

ANATOMY AND PHYSIOLOGY

There are several types of vertebral column tumors, as well as those pertaining to the medullary canal, creating a division of intramedullary and extramedullary tumors, as well as tumors which are associated to a ductal space. Tumors which arise in the bones of the vertebral column are usually metastatic in origin, usually via a hematogenous dissemination. Examples of tumors which arise in the vertebral column are osteoid osteoma, osteoblastoma and giant cell tumor, osteogenic sarcoma, chordoma, chondrosarcoma and Ewing's sarcoma. Intradural, extramedullary tumors are located inside the dure but outside the spinal cord itself. Meningiomas, schwannomas and neurofibromas comprise the majority of the tumors which originate in this location. Intramedullary tumors which are located inside the spinal cord arise from glia. Astrocytomas and ependymomas account for the majority of these types of tumors, although hemangioblastomas may also occur.

On a tissular level, there are three main components to the blood-brain barrier: endothelial cells, astrocytes, and pericytes.² The astrocyte processes involve endothelial cells, which are surrounded by an extracellular matrix that may promote the expression of diverse cells.³ Astrocytes induce specific characteristics in endothelial cells in relation to the blood-brain barrier.⁴

Glycoproteins such as neurotheline promote the induction of such characteristics, in addition to being involved in neuron and vascular differentiation.⁵

Pericytes regulate cerebral angiogenesis, the formation of tight junctions in endothelial cells, and the differentiation of the blood-brain barrier, as well as contribute to structural stability and microvasculature's dynamic capacity.⁶ Tight junctions between cerebral endothelial cells make up a diffusion barrier, which prevents the majority of substances from the bloodstream to reach the brain. The majority of membrane's conduction is regulated by potassium, which in the brain is liberated into extracellular fluid to depolarize adjacent astrocyte processes.⁷

The macrovasculature of the spinal cord is an essential component of spinal cord structures, which, in case of lesion, could develop into medullar injury.^{3,8} The main vessels involved are the anterior spinal artery and two posterior spinal arteries, as well as the radicular arteries and the pial plexus.⁹⁻¹¹ There is a close relationship between the metabolic requirements of nervous tissue and the distribution of blood vessels, in which specifically, the nervous tissue receives a sufficient amount of nutrients to fulfill its basic needs.⁹ Microcirculation of the blood-brain barrier is controlled by an exchange of signals between neurons and astrocytes.² It is distributed in a uniform manner by the white matter of the spinal cord, although it varies in density with respect to grey matter.¹²

PATHOPHYSIOLOGY

There are two main mechanisms by which the spinal cord is injured. The first one relates to the traumatic event which the cord suffered, be it acute compression, impact, or laceration.¹³ This mechanical disruption of capillaries in the spinal cord composes an immediate loss of vascular medullary support, which in turn initiates multiple molecular cascades that result in microvascular dysfunction, giving way to the second mechanism of lesion.^{14,15} The vascular changes that compose the second mechanism of lesion contribute to the loss of neural elements, as there exists a high metabolic demand of grey matter, which promotes vasospasm, vasoconstriction, and ischemia. Ischemia results from vasogenic edema consequent to a rupture in the blood-brain barrier or blood spinal cord barrier, direct compression by adjacent tissue, vasospasm following mechanical trauma, or exposure to erythrocyte components, including endothelin and oxyhemoglobin.¹⁶

This condition causes failure of essential mechanisms such as glycolysis and oxidative

phosphorylation, promoting energy loss and activating the process of necrosis. A cycle of ischemia, anoxia, acidosis, edema and compression is created which further perpetuates injury causing apoptosis and tissue necrosis.^{17,18} Vascular events not only influence the evolution of secondary spinal cord injury but additionally define an environment which propagates neuroplasticity in the chronically injured spine.¹⁶

In a more specific manner, vascular, electrolytic, biochemical, and loss of energy metabolism may be seen as part of the secondary mechanism of injury.^{13,19} With respect to vascular changes, a reduction in blood flow by thrombosis, loss of microcirculation, autoregulation, hemorrhage and systemic hypotension is observed, which may lead way to neurogenic shock. The generation of angiogenesis in response to this is mediated by sensors, transducers and mediators, which promote the synthesis and liberation of substances which influence cellular growth, death, or the migration of the components of the extracellular matrix.²⁰ In addition to PDGF, other mediators of vascular remodeling are neurotransmitters such as serotonin and norepinephrine, vasopressin, IGF 1, IL 1, IL8, IL6, and matrix metalloproteinases ADAM-8 and MMP-9.^{10,15,21,22}

Proteolysis mediated by matrix metalloproteinases permit the invasion of endothelial cells to the surrounding matrix, activating and liberating growth factors which results in the increase of permeability of the blood-brain barrier and the blood spinal cord barrier by breaking down the basal lamina which surrounds blood vessels.¹⁶ Concretely, ADAM-8 is a metalloproteinase that promotes the proliferation and migration of endothelial cells during angiogenesis, affecting in turn leukocyte migration, activating TNF, and VCAM-1.^{21,23}

MMP-9 can limit functional recovery by inactivating a1-antitrypsin, thereby inhibiting leukocyte migration.²² These mediators, specifically VEGF, contribute to the development of hyperpermeability and, ergo, edema after the traumatic event.²⁴ New vessels never acquire mature phenotypes, showing immature type junctions and the aforementioned hyperpermeability. The neovascularization of affected tissue additionally promotes a decrease in the potential transportation of glucose.¹⁵

Electrolyte changes include an increase of intracellular calcium, extracellular potassium, and permeability to sodium, which is propagated by mitochondrial lysis.^{13,25,26} Upon alteration of

arterial PO_2 as a consequence of modification in cerebral blood flow, the product of the surface area is modified, giving way to redistribution of blood flow and an alteration in the magnitude of said flow.⁶ Among the biochemical changes which take place, an accumulation of neurotransmitters, lipid peroxidation, free radical production, liberation of arachidonic acid, and production of prostaglandins may be observed.¹³ The excitotoxicity which results from an excessive liberation of neurotransmitters and the increase in glutamate concentrations produces an overstimulation of ionotropic receptors such as NMDA and AMPA, which activate sodium dependent channels, altering the intracellular concentration of sodium, inducing intracellular lysis.²⁶ Lipid peroxidation mediated by oxygen free radicals is one of the most important factors in relation to the secondary mechanisms of injury which contribute to vascular damage by liberating vasoactive amines, glutamate and prostaglandins.²⁵ A polish study conducted in 2003 demonstrated a strong correlation between severity of SCI and the intensification of the lipid peroxidation process and plasma antioxidant potential decrease.²⁷

Prostaglandins modulate alterations such as microvascular permeability, blood flow, edema and serotonin levels after SCI.²⁸ Other important factors in terms of blood-brain barrier and blood spinal cord barrier dysfunction are specific to neuroinflammation, particularly nitric oxide and endothelin 1, among others.¹⁴ The inflammatory lesion, excitotoxicity, cytokines, and the damage provoked by free radicals induce an apoptotic cascade contributing to cellular loss, which significantly affects post-lesion neurological state.^{26,29-32} These changes may be further divided into two phases: acute and chronic. The acute phase lasts three to five days after the initial spinal cord injury. In it, grey matter hemorrhage and white matter axonal and periaxonal inflammation as well as myelin disruption may be observed.³³

At the beginning of this phase a fast inflammatory response with an elevated quantity of neutrophils and peripheral macrophages migrate to the injury site, endothelial inflammation and vacuolization can be observed.^{26,34,35} Vascular hyperpermeability occurs in the first or second week after injury and relates to present tissue edema and reactive astrocytes or astrogliosis, which mediates the blood-brain barrier.²⁴ In relation to the structural alterations of microcirculation, an opening in the tight junctions of vascular endothelium, separation

of the endothelium with recanalization, numerous plaquetary thrombi, and a disruption in vessel walls with cellular and plasmatic extravasation to the extracellular compartment can be noted.¹⁷ The opening of tight junctions does not impede the migration of edematous fluid.³⁶

Duration of the chronic stage oscillates between three and nine months. During this time, necrotic areas indicating ischemia, large cavitations and obstruction of small arteries and inter medullary veins are observed. Evidence of chronic injury may be determined by layers of collagen fibers organized in a perpendicular fashion in the perivascular compartments which surround endothelial cells.³⁷ Complications, such as the formation of cysts, occur in three phases: necrosis, repair, and stability.²⁵ In addition, a decrease in the density of vascular connectivity throughout the healing process after SCI may be observed.³⁸

The capacity to regenerate neurological tissue in the mammalian central nervous system (CNS) is poor due to the presence of inhibitory factors and the lack of a supportive substrate, not because of the neurons lack of regenerative potential.³⁹ The capacity of the microglia to produce proteolytic enzymes and neurotoxins as well as pericytes' capacity, in pathological conditions characterized by edema and protein extravasation, to express enzymes such as g-glutamyltranspeptidase and glutamic acid, exemplify this.³⁷

CLINICAL MANIFESTATIONS AND COMPLICATIONS

Spinal cord compression as a manifestation of disease progression commences generally as localized back pain, which is followed in turn by radicular symptoms and finally, myelopathy. The localized back pain may be acute or subacute, whereas radicular symptoms are typically an early symptom. Back pain is present in the vast majority of patients with spinal cord compression of oncologic origin (> 95%), most often localized in the upper back. Pain pertains to a biologic compromise of the spinal cord, whereas mobility becomes affected by compensatory mechanisms. Other elements of clinical importance include pain, which is exacerbated by movement, neck flexion, the Valsalva maneuver and is worse at night.

Radiculopathy may involve sensory or motor loss in involved dermatomes, or may be limited to pain. Thoracic malignancy is associated with bilateral radiculopathy, meanwhile cervical and lumbar disease are linked to unilateral radiculopathy.

Myelopathy has a rapid progression, as once paresthesia or numbness of the pelvic extremities occurs, complete myelopathy may develop within hours of onset including loss of bladder and bowel function. Weakness, as the initial clinical manifestation of myelopathy, is the second most common clinical symptom of spinal cord compression due to neoplasm, typically beginning in the lower extremities, culminating in paraplegia. Sensory symptoms such as Lhermitte's sign may also be present, as well as paraparesis, hyperreflexia, clonus, or even Horner's syndrome when there the sympathetic plexus is involved causing miosis, ptosis and anhidrosis. Myelopathy without back pain may be present in metastatic disease.

Important complications include massive hemorrhages, ischemic stroke, and deterioration of vision, which may lead to blindness.^{7,17} The secondary mechanism of the lesion may provoke systemic effects such as hypotension and a reduced cardiac output.¹³ To maintain tissue perfusion the most important variable is microvascular blood flow (MVBF).⁴⁰

SCI implies serious disturbances in autonomic nervous system function, including imbalances on the cardiovascular and respiratory system as well as temperature regulation. In particular, pulmonary edema, hyponatremia, dysfunctions in motor behaviors such as locomotion, sexual response, defecation and micturition may be observed.⁴¹⁻⁴⁶ Paralytic ileus and consequentially, vomiting and aspiration may further impair respiratory function.⁴⁷ With respect to the cardiovascular system, spinal reflexes dominate cardiovascular control after SCI.⁴⁸

DIAGNOSIS

In addition to the patients' history, which allows to establish an initial diagnosis of disease, it is necessary to corroborate the extension and severity of the lesion, structures involved, and the time of disease progression to be able to arrive at an accurate diagnosis and identify possible treatment.

The diagnosis of epidural metastasis must precede the onset of myelopathy, as the degree and rate of neurologic progression is directly proportional to the patient's prognosis.

Magnetic resonance imaging is considered the procedure of choice in terms of evaluation of spinal cord compression, tumor involvement of the vertebral body, para-vertebral area and leptomeninges. Not only does it evaluate the extent of osseous and nervous tissue involvement but it permits, as well,

an accurate detection of other pathologies, which must be considered in the differential diagnosis of myelopathy. In addition, the entire vertebral column may be imaged, and contrast it not necessary to detect metastasis or spinal cord involvement. It holds a 93% sensitivity and a 97% specificity with respect to the pathology in question.

Computed tomography and myelography may be used if there exists contraindication to conduct magnetic resonance imaging, such as patients with pacemakers. Contrast agents must be administered to establish the full extent of the disease. Cerebrospinal fluid should be sent for cytologic examination. Conventional myelography is rarely utilized as may produce thrombocytopenia and coagulopathy. Bone scans identify metastatic disease in the spinal column and may evaluate the degree of tumor involvement. This study is contraindicated in patients where spinal cord compression is suspected. A thoracic radiograph is merely supportive of diagnosis, as in the case of blastic or lytic vertebral body lesions.

To determine the severity of the injury and evaluate neuroprotective studies, recent studies have shown that the use of Evans blue dye is quick, safe, simple, and of low cost, although this has only been shown in animal models.²⁵ In order to regulate microvascular endothelial cells at a molecular level transcriptomic screening may take place, in which spinal cord endothelial cells are separated and labeled with intravitallactin, thereby regulating vascular dysfunction.⁴⁹ To determine the presence of angiogenic response, immunopositive SM171/RECA-1 endothelial cells which colonize the basal lamina are identified.⁵⁰ Another way to observe the functional state of the neoformation of vessels and also identify a subpopulation of reactive microvascular elements is the administration of *Griffonias simplicifolia isolectin B4* rats.⁵¹ Once the presence of angiogenesis has been identified, therapy that may counter its effects may be programmed.

Among the available tools in relation to diagnosis of SCI, intraoperative spinal angiography is also used as a surgical treatment in certain cerebro-vascular lesions. The microangiography and histopathology of SCI denote four injury zones. The first zone is characterized by necrosis of all elements involved, including neurons and capillaries. The second zone comprehends the intermediate stage of the injury, showing damage in axons and neurons. The third zone is a filling and scarring specific to the last phase of the traumatic lesion and myelopathy, where the arteries of gliomesenchymal scars are bent, thin, and

short. The fourth and last zone is a hypervascular area surrounded by areas of compression which is considered a reaction against gradual compression.

TREATMENT

The goal of treatment is to preserve nerve function, reduce pain and symptoms associated to the compression and prevent disability. It is essential treatment must start within 24 hours of diagnosis. Depending on symptoms, ranging from mild paresthesia to paralysis, MRI is indispensable to denote the area of compromise.

Corticosteroids have long been considered the medication of choice when dealing with spinal cord compression, alleviating pain and controlling neurologic symptoms. It must be started in a timely fashion in order to prevent permanent neurologic injury. Vasogenic spinal cord edema is considered a key target. Dexamethasone, should be administered as soon as possible, excluding cases of lymphoma where the administration of steroids may mask presence of the disease on magnetic resonance imaging as well as induce tumor regression. According to Dr. Lisa M. DeAngelis, professor of neurology at Weill Medical College of Cornell University, for radiculopathy, the suggested dose is 16 mg IV followed by 8-12 mg IV every 12 hours. In case of myelopathy, Dr. DeAngelis suggests 100 mg iv followed by 24 mg iv every six hours.

Radiotherapy has also been considered amongst the most important initial treatments for spinal cord compression, alleviating pain and retarding tumor growth. External beam radiation therapy is the therapy most widely utilized. A treatment dose of 30Gys is delivered through a 10 day span, where the patient receives 3 Gy daily. Fractionated radiotherapy may be considered the treatment of choice in patients with epidural tumors without neurological impairment, spinal instability or pain. Although preoperative radiotherapy is not suggested, postoperative fractionated radiotherapy should be offered routinely. If patients are not suitable for spinal surgery urgent radiotherapy may be indicated unless there is paraplegia for more than 24 hours, pain had been well controlled or overall prognosis is considered to be too poor.¹ In contemporary guidelines, a combination of radiosurgery and chemotherapy may be conducted. Therapy choice depends upon the grade of edema the patient had and the effect and disability it produced in the patient, the time elapsed between the beginning

of the symptoms and the possibility surgically producing anatomical changes which will relieve spine dysfunction.

Spinal decompression surgery is important to relieve symptoms such as pain, numbness, tingling, weakness and unsteadiness. Severe cases where bladder or bowel dysfunction has ensued are considered to be oncologic emergencies in which treatment is needed to halt progression. Surgery may be used in certain cases in addition to radiotherapy, such as melanoma, sarcoma and renal cell carcinoma. Examples of surgical approaches may include resection of the vertebral body, laminectomy. A surgical approach is especially useful when there is need for a pathologic diagnosis, as in the case of an unknown primary tumor, progression of neurological symptoms during radiotherapy, recurrence of spinal cord compression after receiving radiotherapy in that area, and spinal instability. Patients with hyper vascular metastases from the aforementioned renal cell or thyroid carcinoma may require preoperative arterial embolization in order to prevent intraoperative hemorrhage.⁷ Aside from achieving spinal cord decompression, it is also imperative to maintain durable spinal column stability.¹

Chemotherapy is used to treat primary tumors, as in case of breast, lung or prostate cancer. In rare cases such as germ cell tumors or lymphoma, considered highly responsive to chemotherapy is it given.

In the long term, the principal mechanisms in terms of recovery of SCI are the regeneration and repair of neurons and the reorganization of neurological circuits.⁵² The incapacity to develop neurological tissue in the CNS has been attributed to a reduced growth capacity and an environment that does not permit axonal elongation, specifically because of inhibitory molecules associated to myelin, such as Nogo and MAG. Chemorepulsive effectors, such as semaphorins, colapsin, and Netrin, and a glial scar at the injury.⁵³ Several pharmacologic therapies which attempt to diminish or neutralize these effects exist, although unfortunately there is no therapy which improves neurological results in a satisfactory fashion.²⁶ Microvascular changes in SCI play an essential role in the disease pathophysiology, such that treatments whose objective to diminish them could improve the final neurological result considerably.

Within the microvasculature changes previously discussed, the ischemic process and the associated vasoconstriction, alterations in blood flow and angiogenesis are the therapeutic targets that currently have the greatest emphasis. Most

experimental studies of this nature are done on animals, thus we have yet to be able to reap the benefit of these therapies on humans. Pharmacologic blockade of endothelin 1 mediated vasoconstriction has been shown to attenuate the decomposition of the blood spinal cord barrier after SCI.¹⁴ In terms of angiogenic regulation, VEGF has been found to promote a better functional therapy. The importance of these therapies, argues J. Widenfalk in *Neuroscience*, is «changing the balance from angiogenesis to angioprotection».⁵⁴ To obtain optimal results, therapies directed to the angiogenic processes between the third and seventh day after the initial injury are suggested.⁵⁰

In a study published in 2008 in the American Journal of Neuroradiology, 18 patients with vertebral arterial lesions received endovascular therapy, resulted in clinical improvement of all patients involved and immediate lesion total occlusion in 89% of thus population, promoting endovascular techniques as a safe and efficient treatment.⁸ Among the pharmacologic therapies which may improve and stabilize spinal cord blood flow and function are nimodipine, volume expansion by dextran, and glutathione monoethyl ester.¹³ Glutathione monoethyl ester also inactivates nitric oxide, diminishing vasodilatation.⁵⁵

To counter effects within the inflammatory process and promote neuroprotection, cyclooxygenase inhibitors, such as indomethacin, have been greatly utilized. With respect to the vasculature of the spinal cord, indomethacin improves blood flow as well as inhibits the synthesis of prostaglandins, reduces edema, and causes changes in permeability.^{28,56-62} Other compounds which have shown improvement in relation to the inflammatory process are antioxidants, calpain inhibitors, apoptosis inhibitors, steroid hormones, sodium channel blockers, NMDA and AMPA-kinate receptor antagonists can be used.^{46,63-66} Antioxidants such as glucocorticoids have been extensively used in this disease by notably diminishing inflammation and ischemia. Steroid hormones such as progesterone and estrogen have been used to improve vascular endothelial function, increase blood flow to the brain, as well as maintaining calcium homeostasis, blocking the activation of amino acids and modifying both cellular and humoral immune responses.⁶⁷⁻⁷³

There are studies being conducted throughout the globe, either pharmacological, physical or surgical to be able to attenuate the devastating effects of SCI. Systemic hypothermia, induced to 30-34 °C has been

shown to reduce apoptosis, myeloperoxidase activity, vasogenic edema, and tissue damage in addition to improve hind limb function. By retarding tissue damage and reducing neurological deficits, it has also been noted to improve functional recovery and reduce overall structural damage.^{27,74-77} Among the surgical advances relating to the amelioration of the neurological effects post SCI, recent Turkish studies have demonstrated that splenectomy prevents neuronal loss after SCI injury.⁷⁸

PROGNOSIS

If treatment is initiated before the start of spinal cord compression symptoms, the prognosis tends to be more favorable. Patients who receive treatment after the onset of neuromuscular oncologic complications i.e. patients who are not able to walk, or patients with primary tumors which are refractory to treatment, receive a poorer prognosis, associated with a non-favorable progression free survival.

Overall, the prognosis of spinal cord compression from a malignant neoplasm is very poor, oscillating between three and six months survival post-diagnosis. Patients who receive both chemo and radiotherapy have been documented to survive longer. Patients who receive radiotherapy as well as surgery have demonstrated to have a better overall survival in comparison to those who receive radiotherapy alone, as well as fewer complications in relation to paraplegia such as venous thromboembolisms or sepsis.

CONCLUSION

SCI is a disease that causes severe neurologic incapacity.¹ Current concepts have permitted the development of specific therapies which reduce the damage caused and promote functional recovery, although these are mostly experimental and mainly done on animals. In relation to microvascular changes, ischemic process and the associated vasoconstriction, alterations in blood flow and angiogenesis are the therapeutic targets that currently have the greatest emphasis.

REFERENCES

1. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Metastatic spinal cord compression: diagnosis and management of patients at risk of or with metastatic spinal cord compression. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2008.

2. Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis.* 2004; 16 (81): 1-13.
3. Higashida RT, Halbach VV, Tsai FY, Norman D, Pribram HF, Mehringer CM et al. Interventional neurovascular treatment of traumatic carotid and vertebral artery lesions: results in 234 cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1989; 153 (3): 577-582.
4. Janzer RC, Raff MC. Astrocytes induce blood brain barrier properties in endothelial cells. *Nature.* 1987; 325 (6101): 253-257.
5. Schlosshauer B, Herzog KH. Neurothelin: an inducible cell surface glycoprotein of blood-brainbarrier-specific endothelial cells and distinct neurons. *J Cell Biol.* 1990; 110 (4): 1261-1274.
6. Balabanov R, Dore-Duffy P. Role of the CNS microvascular pericyte in the blood-brain barrier. *J Neurosci Res.* 1998; 53 (6): 637-644.
7. Bradbury MWB. The blood-brain barrier transport across the cerebral endothelium. *Circ Res.* 1985; 57 (2): 213-222.
8. Herrera DA, Vargas SA, Dublin AB. Endovascular treatment of traumatic injuries to the vertebral artery. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29 (8): 1585-1589.
9. Dommissé GF. The blood supply of the spinal cord: a critical vascular zone in spinal surgery. *J Bone Joint Surg.* 1974; 56 (2): 225-235.
10. Sharma HS. Early microvascular reactions and blood-spinal cord barrier disruption are instrumental in pathophysiology of spinal cord injury and repair: novel therapeutic strategies including nanowired drug delivery to enhance neuroprotection. *J Neural Transm.* 2011; 118: 155-176.
11. Goshgarian HG. Blood supply of the spinal cord. In: Lin VW, Cardenas DD, Cutter NC, Frost FS, Hammond MC, Lindblom LB et al. *Spinal cord medicine: principles and practice.* New York, NY: Demos Medical Publishing; 2003, 31-32.
12. Turnbull IM. Microvasculature of the human spinal cord. *Neurosurg.* 1971; 35 (2): 141-147.
13. Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg.* 1991; 75 (1): 15-26.
14. Bartanusz V, Jezova D, Alajajian B, Digicaylioglu M. The blood-spinal cord barrier: morphology and clinical implications. *Ann Neurol.* 2011; 70 (2): 194-206.
15. Benton RL, Maddie MA, Gruenthal MJ, Hagg T, Whittemore SR. Neutralizing endogenous VEGF following traumatic spinal cord injury modulates microvascular plasticity but not tissue sparing or functional recovery. *Curr Neurovasc Res.* 2009; 6 (2): 124-131.
16. Mautes AE, Weinzierl MR, Donovan F, Noble LJ. Vascular events after spinal cord injury: contribution to secondary pathogenesis. *Phys Ther.* 2020; 80 (7): 673-687.
17. Bingham WG, Goldman H, Friedman SJ, Murphy S, Yashon D, Hunt WE. Blood flow in normal and injured monkey spinal cord. *Neurosurg.* 1975; 43: 162-171.
18. Schievink WI, Vishteh AG, McDougall CG, Spetzler RF. Intraoperative spinal angiography. *J Neurosurg.* 1999; 90 (1 Suppl.): 48-51.
19. Goodman JH, Bingham WG, Hunt WC. Ultrastructural blood-brain barrier alterations and edema formation in acute spinal cord trauma. *J Neurosurg.* 1976; 44 (4): 418-424.
20. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med.* 1994; 330 (20): 1431-1438.
21. Mahoney ET, Benton RL, Maddie MA, Whittemore SR, Hagg T. ADAM8 is selectively up-regulated in endothelial cells and is associated with angiogenesis after spinal cord injury in adult mice. *J Comp Neurol.* 2009; 512 (2): 243-255.
22. Noble LJ, Donovan F, Igarashi T, Goussev S, Werb Z. Matrix metalloproteinases limit functional recovery after spinal cord injury by modulation of early vascular events. *J Neurosci.* 2002; 22 (17): 7526-7535.
23. Huber JD, Egletton RD, Davis TP. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions in the blood-brain barrier. *TRENDS in Neurosciences.* 2001; 24 (12): 719-725.
24. Vaquero J, Zurita M, De Oya S, Coca S. Vascular endothelial growth/permeability factor in spinal cord injury. *J Neurosurg.* 1999; 90 (Suppl. 2): 220-223.
25. Kaptanoglu E, Okutan O, Akbiyik F, Solaroglu I, Kilinc A, Beskonakli E. Correlation of injury severity and tissue Evans blue content, lipid peroxidation and clinical evaluation in acute spinal cord injury in rats. *J Clin Neurosci.* 2004; 11 (8): 879-885.
26. Martíñon S, Ibarra A. Pharmacological Neuroprotective therapy for acute spinal cord injury: state of the art. *Mini Rev Med Chem.* 2008; 8 (3): 222-230.
27. Wozniak A, Kasprzak HA, Wozniak B, Drewa G, Beuth W. Lipid peroxidation and antioxidant potential in patients with cervical spinal cord injury. *Neurol Neurochir Pol.* 2003; 37 (5): 1025-1035.
28. Sharma HS, Olsson Y, Nyberg F, Dey PK. Prostaglandins modulate alterations of microvascular permeability, blood flow, edema and serotonin levels following spinal cord injury: an experimental study in the rat. *Neuroscience.* 1993; 57 (2): 443-449.
29. Brown A, Jacob JE. Genetic approaches to autonomic dysreflexia. *Prog Brain Res.* 2006; 152: 299-313.
30. Jacob JE, Pniak A, Weaver LC, Brown A. Autonomic dysreflexia in a mouse model of spinal cord injury. *Neuroscience.* 2001; 108 (4): 687-693.
31. Laird AS, Carrié P, Waite PM. Cardiovascular and temperature changes in spinal cord injured rats at rest and during autonomic dysreflexia. *J Physiol.* 2006; 577 (2): 539-548.
32. Cormier CM, Mukhida K, Walker G, Marsh DR. Development of autonomic dysreflexia after spinal cord injury is associated with a lack of serotonergic axons in the intermediolateral cell column. *J Neurotrauma.* 2010; 27 (10): 1805-1818.
33. Tator CH, Koyanagi I. Vascular mechanisms in the pathophysiology of human spinal cord injury. *J Neurosurg.* 1997; 86 (3): 483-492.
34. Imperato-Kalmar EL, McKinney A, Schnell L, Rubin BP, Schwab ME. Local changes in vascular architecture following partial spinal cord lesion in the rat. *Exp Neurol.* 1997; 145 (2 Pt 1): 322-328.
35. Dohrmann GJ, Wagner F, Bvcy P. The microvasculature in transitory traumatic paraplegia: an electron microscopic study in the monkey. *Neurosurg.* 1971; 35: 263-271.
36. Shingu H, Kimura I, Nasu Y, Shiotani A, Oh-hama M, Hijioka A et al. Microangiographic study of spinal cord injury and myelopathy. *Paraplegia.* 1989; 27 (3): 182-189.
37. Jaeger CB, Blight AR. Spinal cord compression injury in guinea pigs: structural changes of endothelium and its perivascular cell associations after blood-brain barrier breakdown and repair. *Exp Neurol.* 1997; 144 (2): 381-399.
38. Hu JZ, Wu TD, Zhang T, Zhao YF, Pang J, Lu HB. Three-dimensional alteration of microvasculature in a rat model of traumatic spinal cord injury. *J Neurosci M.* 2012; 204: 150-158.
39. Pan W, Banks WA, Kastin AJ. Blood-brain barrier permeability to ebrinatide and TNF in acute spinal cord injury. *Exp Neurol.* 1997; 146 (2): 367-373.
40. Guízar-Sahagún G, Velasco-Hernández L, Martínez-Cruz A, Castañeda-Hernández G, Bravo G, Rojas G et al. Systemic

- microcirculation after complete high and low thoracic spinal cord section in rats. *J Neurotrauma*. 2004; 21 (11): 1614-1623.
41. Rouleau P, Guertin PA. A valuable animal model of spinal cord injury to study motor dysfunctions, comorbid conditions, and aging associated diseases. *Curr Pharm Des*. 2013; 19 (24): 4437-4447.
42. Attal N, Mazaltarine G, Perrouin-Verbe B, Albert T. Chronic neuropathic pain management in spinal cord injury patients. What is the efficacy of pharmacological treatments with a general mode of administration? (oral, transdermal, intravenous). *Ann Phys Rehabil Med*. 2009; 52 (2): 124-141.
43. Gault D, Morel-Fatio M, Albert T, Fattal C. Chronic neuropathic pain of spinal cord injury: what is the effectiveness of psychocomportamental management? *Ann Phys Rehabil Med*. 2009; 52 (2): 167-172.
44. Prévinnaire JG, Nguyen JP, Perrouin-Verbe B, Fattal C. Chronic neuropathic pain in spinal cord injury: efficiency of deep brain and motor cortex stimulation therapies for neuropathic pain in spinal cord injury patients. *Ann Phys Rehabil Med*. 2009; 52 (2): 188-193.
45. Rabchevsky AG, Patel SP, Lyttle TS, Eldahan KC, O'Dell CR, Zhang Y et al. Effects of gabapentin on muscle spasticity and both induced as well as spontaneous autonomic dysreflexia after complete spinal cord injury. *Front Physiol*. 2012; 3: 329.
46. Ray SK, Hogan EL, Banik NL. Calpain in the pathophysiology of spinal cord injury: neuroprotection with calpain inhibitors. *Brain Res Brain Res Rev*. 2003; 42 (2): 169-185.
47. Karlsson AK. Autonomic dysfunction in spinal cord injury: clinical presentation of symptoms and signs. *Prog Brain Res*. 2006; 152: 1-8.
48. Weaver LC, Marsh DR, Gris D, Brown A, Dekaban GA. Autonomic dysreflexia after spinal cord injury: central mechanisms and strategies for prevention. *Prog Brain Res*. 2006; 152: 245-263.
49. Benton RL, Maddie MA, Worth CA, Mahoney ET, Hagg T, Whittemore SR. Transcriptomic screening of microvascular endothelial cells implicates novel molecular regulators of vascular dysfunction after spinal cord injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008; 28 (11): 1771-1785.
50. Loy DN, Crawford CH, Darnall JB, Burke D, Onifer SM et al. Temporal progression of angiogenesis and basal lamina deposition after contusive spinal cord injury in the adult rat. *J Comp Neurol*. 2002; 445 (4): 308-324.
51. Benton RL, Maddie MA, Minnillo DR, Hagg T, Whittemore SR. Griffonia simplicifolia isolectin B4 identifies a specific subpopulation of angiogenic blood vessels following contusive spinal cord injury in the adult mouse. *J Comp Neurol*. 2008; 507 (1): 1031-1052.
52. Curt A, Schwab ME, Dietz V. Providing the clinical basis for new interventional therapies: refined diagnosis and assessment of recovery after spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2004; 42 (1): 1-6.
53. Ibarra A, Martíñon S. Pharmacological approaches to induce neuroregeneration in spinal cord injury: an overview. *Curr Drug Discov Technol*. 2009; 6 (2): 82-90.
54. Widenfalk J, Lipson AA, Jubran BM, Hofstetter AC, Ebendal AT, Cao Y et al. Vascular endothelial growth factor improves functional outcome and decreases secondary degeneration in experimental spinal cord contusion injury. *Neuroscience*. 2003; 120 (4): 951-960.
55. Guízar-Sahagún G, Ibarra A, Espitia A, Martínez A, Madrazo I, Franco-Bourland RE et al. Glutathione monoethyl ester improves functional recovery, enhances neuron survival, and stabilizes spinal cord blood flow after spinal cord injury in rats. *Neuroscience*. 2005; 130 (30): 639-649.
56. Chen B, Zuberi M, Borgens RB, Cho Y. Affinity for, and localization of, PEG-functionalized silica nanoparticles to sites of damage in an ex vivo spinal cord injury model. *J Biol Eng*. 2012; 6 (1): 18.
57. Baptiste DC, Austin JW, Zhao W, Nahirny A, Sugita S, Fehlings MG. Systemic polyethylene glycol promotes neurological recovery and tissue sparing in rats after cervical spinal cord injury. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009; 68 (6): 661-676.
58. Suzer T, Coskun E, Islek H, Tahta K. Neuroprotective effect of magnesium on lipid peroxidation and axonal function after experimental spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1999; 37 (7): 480-484.
59. Pannu R, Barbosa E, Singh AK, Singh I. Attenuation of acute inflammatory response by atorvastatin after spinal cord injury in rats. *J Neurosci Res*. 2005; 79 (3): 340-350.
60. Liu F, You SW, Yao LP, Liu HL, Jiao XY, Shi M et al. Secondary degeneration reduced by inosine after spinal cord injury in rats. *Spinal Cord*. 2006; 44 (7): 421-426.
61. Benowitz LI, Goldberg DE, Madsen JR, Soni D, Irwin N. Inosine stimulates extensive axon collateral growth in the rat corticospinal tract after injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96 (23): 13486-13490.
62. Kapadia R, Yi JH, Vemuganti R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists. *Front Biosci*. 2008; 13: 1813-1826.
63. Ray SK, Banik NL. Calpain and its involvement in the pathophysiology of CNS injuries and diseases: therapeutic potential of calpain inhibitors for prevention of neurodegeneration. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2003; 2 (3): 173-189.
64. Carragher NO. Calpain inhibition: a therapeutic strategy targeting multiple disease states. *Curr Pharm Des*. 2006; 12 (5): 615-638.
65. Lee JY, Choi SY, Oh TH, Yune TY. 17 β -Estradiol inhibits apoptotic cell death of oligodendrocytes by inhibiting RhoA-JNK3 activation after spinal cord injury. *Endocrinology*. 2012; 153 (8): 3815-3827.
66. Kopp MA, Liebscher T, Niedeggen A, Laufer S, Brommer B, Jungehulsing GJ et al. Small-molecule-induced Rho-inhibition: NSAIDs after spinal cord injury. *Cell Tissue Res*. 2012; 349 (1): 119-132.
67. Pakulski C. Neuroprotective properties of sex hormones. *Anestezjol Intens Ter*. 2011; 43 (2): 113-118.
68. Kwon BK, Okon E, Hillyer J, Mann C, Baptiste D, Weaver LC et al. A systematic review of non-invasive pharmacologic neuroprotective treatments for acute spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2011; 28 (8): 1545-1588.
69. Schwartz G, Fehlings MG. Evaluation of the neuroprotective effects of sodium channel blockers after spinal cord injury: improved behavioral and neuroanatomical recovery with riluzole. *J Neurosurg*. 2001; 94 (2 Suppl): 245-256.
70. Bakiri Y, Hamilton NB, Karadottir R, Attwell D. Testing NMDA receptor block as a therapeutic strategy for reducing ischaemic damage to CNS white matter. *Glia*. 2008; 56 (2): 233-240.
71. Priestley JV, Michael-Titus AT, Tetzlaff W. Limiting spinal cord injury by pharmacological intervention. *Handb Clin Neurol*. 2012; 109: 463-484.
72. Cerri G, Montagna M, Madaschi L, Merli D, Borroni P, Baldissera F et al. Erythropoietin effect on sensorimotor recovery after contusive spinal cord injury: an electrophysiological study in rats. *Neuroscience*. 2012; 219: 290-301.
73. Espinosa-Jeffrey A, Oregel K, Wiggins L, Valera R, Bosnayan K, Agbo C et al. Strategies for endogenous spinal cord repair:

- HPMA hydrogel to recruit migrating endogenous stem cells. *Adv Exp Med Biol.* 2012; 760: 25-52.
74. Jou IM. Effects of core body temperature on changes in spinal somatosensory-evoked potential in acute spinal cord compression injury: an experimental study in the rat. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000; 25 (15): 1878-1885.
75. Lo TP Jr, Cho KS, Garg MS, Lynch MP, Marcillo AE, Koivisto DL et al. Systemic hypothermia improves histological and functional outcome after cervical spinal cord contusion in rats. *J Comp Neurol.* 2009; 514 (5): 433-448.
76. Dietrich WD 3rd. Therapeutic hypothermia for spinal cord injury. *Crit Care Med.* 2009; 37 (7 Suppl): S238-242.
77. Dietrich WD, Cappuccino A, Cappuccino H. Systemic hypothermia for the treatment of acute cervical spinal cord injury in sports. *Curr Sports Med Rep.* 2011; 10 (1): 50-54.
78. Temiz C, Solmaz I, Tehli O, Kaya S, Onguru O, Arslan E et al. The effects of splenectomy on lipid peroxidation and neuronal loss in experimental spinal cord ischemia/reperfusion injury. *Turk Neurosurg.* 2013; 23 (1): 67-74.



Sarcoma de Ewing extraóseo

Extraosseous Ewing's sarcoma

José Hinojosa Gómez,* Alberto Villalobos Prieto,† Raymundo Hernández Montes de Oca*

Citar como: Hinojosa GJ, Villalobos PA, Hernández MOR. Sarcoma de Ewing extraóseo. An Med ABC. 2021; 66 (4): 283-287. <https://dx.doi.org/10.35366/102928>

RESUMEN

Los tumores primarios de hueso son poco frecuentes, representan sólo 5% de todos los tumores de los adolescentes y adultos jóvenes. De este grupo, el segundo lugar lo ocupa el sarcoma de Ewing óseo y extraóseo. Histológicamente se caracteriza por presentar células pequeñas, redondas y azules. Los síntomas se relacionan de manera directa con la localización y el tamaño del tumor. En general, el tratamiento se basa en quimioterapia seguida de terapia local (cirugía y/o radioterapia) y después quimioterapia. **Caso clínico:** Mujer de 70 años de edad que inició con una tumoreación en la ingle derecha de crecimiento progresivo y acelerado. Se sospechó de una neoplasia hematológica y en el PET CT se detectó una masa de tejidos blandos en la región inguinal derecha de 45 mm con un valor estandarizado máximo de 9.8. Se realizó resección de la lesión y el estudio histopatológico reveló un ganglio linfático infiltrado por tumor neuroectodérmico primitivo/ sarcoma de Ewing. Después recibió radioterapia postoperatoria. El sarcoma de Ewing extraóseo es una enfermedad rara; en general, estos pacientes tienen mejor pronóstico que los pacientes con sarcoma de Ewing óseo. Al existir poca evidencia del tratamiento, éste debe de ser individualizado y por lo tanto, sometido a un abordaje multidisciplinario.

Palabras clave: Sarcoma, Ewing, extraóseo, radioterapia.

INTRODUCCIÓN

Los tumores primarios de hueso comprenden 5% de todos los tumores de los adolescentes y adultos jóvenes. Dentro de éstos, los segundos más comunes

ABSTRACT

Primary bone tumors are rare, representing only 5% of all tumors in adolescents and young adults. Of this group, the second place is occupied by osseous and extraosseous Ewing's sarcoma. Histologically it is characterized by presenting small, round and blue cells. Symptoms are directly related to the location and size of the tumor. In general, treatment is based on chemotherapy followed by local therapy (surgery and/or radiotherapy) and again chemotherapy. **Clinical case:** a 70-year-old woman was presented with a tumor in the right groin with progressive and accelerated growth. A hematological neoplasm was suspected and a 45 mm soft tissue mass in the right groin region with a standardized uptake value max of 9.8 was found on PET CT. A surgical resection was performed and in the histopathological study reported a lymph node infiltrated by a primitive neuroectodermal tumor/Ewing's sarcoma. After that, the patient was treated with postoperative radiotherapy. Extraosseous Ewing's sarcoma is a rare disease; in general, these patients have a better prognosis than patients with osseous Ewing's sarcoma. As there is little evidence of treatment, it must be individualized and therefore subjected to a multidisciplinary approach.

Keywords: Sarcoma, Ewing's, extraosseous, radiotherapy.

son los tumores de la familia del sarcoma de Ewing (TFSE).¹ Los TFSE incluyen el sarcoma de Ewing (SE) óseo o extraóseo, tumor neuroectodérmico primitivo periférico, entre otros. Todos éstos comparten características genéticas e inmunohistoquímicas

* Radio-Oncología.

† Hemato-Oncología.



muy similares.¹⁻³ Histológicamente, se caracterizan por presentar células pequeñas, redondas y azules. Son tumores pobremente diferenciados y altamente malignos sin diferenciación estructural.¹⁻³

En México, de acuerdo a Rizo y colaboradores,⁴ los tumores de hueso y cartílago tienen una incidencia de 1.5% (hombres 0.9% y mujeres 0.6%) y 21.9% de los casos se presentan en menores de 20 años de edad. En el periodo comprendido entre 2000 y 2004, sólo se reportaron nueve casos de SE. En Estados Unidos, la incidencia de SE óseo en el periodo entre 1973 y 2004 fue de 2.93 casos por cada millón de habitantes. La incidencia más alta se encuentra en la segunda década de la vida y llega a ser hasta de nueve a 10 casos por cada millón de habitantes; es más frecuente en hombres de raza caucásica, seguida de la asiática y afroamericana. Los pacientes con SE extraóseo por lo general son de mayor edad y es menos probable que se presente en hombres de raza blanca.^{5,6}

La mayoría de los SE se ubican en el tejido óseo. Los sitios más afectados son los huesos planos del esqueleto axial (pelvis y caja torácica) y la diáfisis de los huesos largos de las extremidades inferiores (fémur), aunque se pueden presentar en cualquier hueso. De 16 a 25% de los tumores pueden tener origen extraóseo (tejidos blandos).^{7,8} Los sitios extraóseos más afectados son el espacio paravertebral, extremidades inferiores, cabeza y cuello, pelvis, retroperitoneo, omento, órbita, piel y pared torácica.^{9,10}

Los síntomas se relacionan directamente con la localización y el tamaño del tumor, por lo tanto, se presentan como masa y/o dolor en el sitio del primario. En ocasiones pueden existir síntomas sistémicos tales como fiebre, pérdida de peso y fatiga.⁷⁻¹⁰

Los factores que indican un pronóstico favorable son: mujeres, localización primaria en extremidades (al contrario de pelvis), enfermedad localizada, tamaño < 8 cm, volumen < 100 mL, edad < 15 años, deshidrogenasa láctica dentro de valores normales y buena respuesta a quimioterapia neoadyuvante.¹¹

De acuerdo con las guías estadounidenses¹² y europeas,¹³ el tratamiento del SE óseo o extraóseo es con VAC/IE^{14,15} (vincristina, doxorrubicina y ciclofosfamida alternando con ifosfamida y etopósido) por al menos nueve semanas (de tres a seis ciclos), terapia local (cirugía [CX] y/o radioterapia [RT]) y posteriormente de nuevo quimioterapia (QT) por seis a 10 ciclos, por lo regular aplicados cada dos a tres semanas. La duración aproximada del tratamiento es de 10 a 12 meses. Siempre que el tumor

sea completamente resecable debe ser sometido a CX, de lo contrario se utilizará RT definitiva con dosis de 45 Gy a 60 Gy, dependiendo de la localización del tumor y de las restricciones de los órganos de riesgo. La RT postoperatoria a dosis de 45 Gy a 60 Gy está indicada en caso de márgenes inadecuados (positivos o cercanos) y se discute en pacientes con respuesta parcial a QT. En pacientes con SE extraóseo, la RT postoperatoria se indica en todos los pacientes, excepto en aquéllos con buen pronóstico o SE superficial.^{12,13}

Debido a la escasa información de calidad existente, revisaremos el papel de la RT en el sarcoma de Ewing enfocándonos en la enfermedad extraósea.

CASO CLÍNICO

Mujer de 70 años de edad sin antecedentes médicos de importancia. Un mes previo al diagnóstico detectó una tumoración en la ingle derecha de crecimiento progresivo y acelerado. Acudió con un médico, quien ante los hallazgos sospechó de un tumor maligno y solicitó PET CT, el cual mostró una imagen sugerente de masa de tejidos blandos en la región inguinal derecha de 45 mm en su eje corto que refuerza con la aplicación de medio de contraste, alternando con imágenes hipodensas en su interior, con adecuada interfase con los músculos adyacentes, la cual tiene SUV máximo de 9.8 y en la adquisición tardía SUV máximo de 10.6. Fue sometida a resección de la lesión y el estudio histopatológico reveló linfangoleimomatosis con tumor neuroectodérmico primitivo (sarcoma de Ewing), CD99 positivo, con bajo índice de proliferación. Márgenes quirúrgicos negativos. Se realizó una segunda revisión por parte de patología y se corroboró lo anterior, ganglio linfático infiltrado por tumor neuroectodérmico primitivo/sarcoma de Ewing. Después fue enviada para valorar RT postoperatoria. De acuerdo con la información existente se consideró candidata al tratamiento, por lo que brindamos RT conformada al sitio original del tumor (previa fusión con PET CT prequirúrgico) con márgenes para CTV de 1.5 cm y para PTV de 0.5 cm. La dosis prescrita fue de 50.4 Gy en 28 fracciones (1.8 Gy/fracción) (*Figura 1*). Durante la administración de la radioterapia no hubo toxicidad relacionada con el tratamiento. Actualmente la paciente tiene una supervivencia libre de enfermedad de 45 meses y no hay toxicidad debido al tratamiento. En el último PET CT de control no hay datos de recurrencia de la enfermedad (*Figura 2*).

DISCUSIÓN

El SE es un tumor radiosensible y la enfermedad localizada puede tener una excelente respuesta con RT como modalidad única de tratamiento. La CX se considera el tratamiento local de elección para este grupo de pacientes, ya que en la mayoría de los estudios los pacientes tienen mejor control local (CL) que aquellos que recibieron únicamente RT. En el estudio realizado por Schuck¹⁶ se analizó el impacto de la terapia local en pacientes con enfermedad localizada. El tratamiento consistió en una combinación de QT y terapia local (CX con/sin RT postoperatoria, RT sola o RT preoperatoria). La falla local (FL) a cinco años fue de 7.5% después de CX con/sin RT postoperatoria, de 5.3% en RT preoperatoria y de 26.3% después de RT definitiva ($p = 0.001$). La supervivencia libre de evento (SLE) a 10 años en pacientes que recibieron RT definitiva fue de 40%, RT preoperatoria de 58% y CX con/sin RT de 55%.¹⁷⁻²⁰ Hasta el momento no existen estudios aleatorizados que comparan directamente CX contra RT.

En los estudios CESS¹⁶⁻¹⁸ y EICESS^{16,19,20} los pacientes con márgenes cercanos y/o pobre respuesta a la QT recibieron RT postoperatoria. Los pacientes con resecciones marginales con/sin RT tuvieron una FL de 6%, sin embargo, se observó que los pacientes que recibieron RT tuvieron menor respuesta a la QT, comparada con aquellos que no la recibieron (39% versus 72%). Los pacientes con resección amplia y pobre respuesta a QT que no recibieron RT tuvieron

una FL de 12% y los que sí la recibieron de 6%. Los pacientes con resección amplia y buena respuesta a QT con/sin RT en la FL fueron de 1 y 6%, respectivamente. Por lo tanto, de acuerdo a la poca evidencia existente y a pesar de los sesgos en la selección, los pacientes con márgenes positivos o cercanos²¹ (< 1 cm para hueso, < 5 mm para grasa y músculo y < 2 mm para fascias) y/o pobre respuesta a QT^{16,19,20} ($< 50\%$) se benefician de RT postoperatoria.

Las indicaciones de RT preoperatoria se basan en el estudio de Schuck,¹⁶ ya que el CL en este subgrupo fue excelente, con una tasa de FL y sistémica combinada de 6% a cinco años. De acuerdo al estudio, los pacientes que se benefician de RT preoperatoria son los que se consideran marginalmente resecables, inoperables y/o que tienen una respuesta inferior a 50% después del segundo ciclo de QT. Los beneficios de la RT preoperatoria en sarcomas de tejidos blandos son: facilitan la resección, disminuyen el riesgo de siembra microscópica, volumen de tratamiento bien definido y por lo tanto, menor cantidad de tejido sano irradiado y flujo sanguíneo adecuado al tumor que en teoría puede mejorar la respuesta al tratamiento. El riesgo de administrar radioterapia preoperatoria es que aumentan las complicaciones relacionadas con la herida.²²

Las lesiones que se consideran no resecables con márgenes amplios o donde la CX es muy mutilante (columna vertebral, base de cráneo, cabeza y cuello) deben recibir RT definitiva como única forma de tratamiento local.^{12,13,16} Cuando se utiliza RT defi-

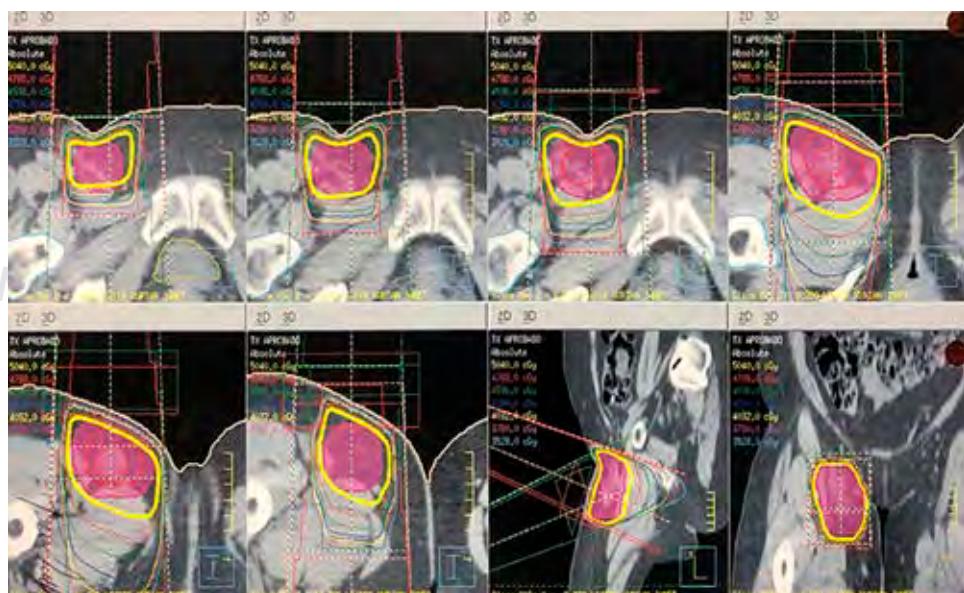


Figura 1:

Plan de tratamiento de radioterapia conformada. Las líneas amarillas representan la curva de dosis de prescripción. Cortes de axial, sagital y coronal.

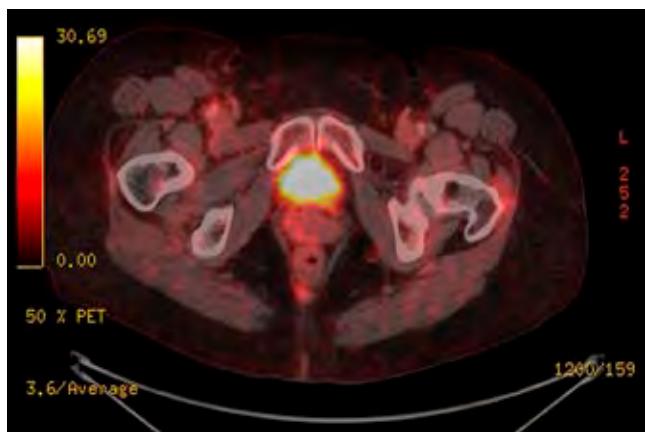


Figura 2: Corte axial de PET CT sin datos anatómicos o metabólicos de actividad tumoral.

nitiva, el CL es inferior en comparación con los pacientes que son tratados con CX con/sin RT. La recaída local y sistémica es de 26.3% en pacientes que sólo reciben RT, de 5.3% después de RT preoperatoria y de 7.5% en pacientes luego de CX con/sin RT. Lo mismo sucede con la SLE, la cual a cinco años es de 47, 59 y 61%, respectivamente ($p = 0.0001$).¹⁶ Es importante mencionar que estos pacientes son los que tienen el mayor número de factores pronósticos desfavorables tales como tumores de localización central, tamaño > 8 cm, volumen > 100 cm 3 y mala respuesta a QT.^{11,16,21}

El SE extraóseo constituye 16% de todos los SE.²³ Al comparar el SE extraóseo y el óseo se encontró que los primeros tienen mejor SLE (76 versus 69% $p = 0.05$) y SG (85 versus 78% $p = 0.11$) a cinco años.²⁴ Al tener una incidencia muy baja, los esquemas de QT y RT se extrapolan del SE óseo.^{21,23,25,26} Las indicaciones de RT son las mismas, excepto en el caso de RT postoperatoria, en la que se puede evitar en pacientes con buen pronóstico y enfermedad superficial.¹³ Los pacientes con SE extraóseo con enfermedad subcutánea tienen una SLE a 10 años de 89.9% en comparación con 56.4% con enfermedad no subcutánea y 47.6% para enfermedad ósea.^{21,23,25-27}

La dosis de RT para el SE óseo y extraóseo depende de la localización del tumor, secuencia y finalidad del tratamiento. La RT definitiva se administra a dosis de 45-60 Gy. La dosis de RT preoperatoria es de 36-45 Gy. En el caso de RT postoperatoria para márgenes negativos se recomienda una dosis de 45 Gy, para márgenes con enfermedad microscópica 45-50.4 Gy y en caso de márgenes con

enfermedad residual macroscópica la dosis será de 45-60 Gy.^{12,13,16-21,27,28}

CONCLUSIONES

El sarcoma de Ewing extraóseo es una enfermedad rara; en general, estos pacientes tienen mejor pronóstico que los pacientes con sarcoma de Ewing óseo. Al existir poca evidencia del tratamiento, éste debe de ser sometido a una discusión multidisciplinaria y por lo tanto, debe ser individualizado.

REFERENCIAS

1. Balamuth NJ, Womer RB. Ewing's sarcoma. Lancet Oncol. 2010; 11 (2): 184-192.
2. Rekhi B, Vogel U, Basak R, Desai SB, Jambhekar NA. Clinopathological and molecular Spectrum of Ewing Sarcomas/PNET's, including validation of EWSR1 rearrangement by conventional and array FISH technique in certain cases. Pathol Oncol Res. 2014; 20 (3): 503-516.
3. Choi EY, Gardner JM, Lucas DR, McHugh JB, Patel RM. Ewing sarcoma. Semin Diagn Pathol. 2014; 31 (1): 39-47.
4. Rizo P, Sierra M, Vázquez G, Cano M, Meneses A, Mohar A. Registro hospitalario de cáncer: compendio de cáncer 2000-2004. Cancerología. 2007; 2: 203-287.
5. Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB Jr. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: surveillance epidemiology and end results data. J Pediatr Hematol Oncol. 2008; 30 (6): 425-430.
6. Jawad MU, Cheung MC, Min ES, Schneiderbauer MM, Koniaris LG, Scully SP. Ewing sarcoma demonstrates racial disparities in incidence-related and sex-related differences in outcome: an analysis of 1,631 cases from the SEER database, 1973-2005. Cancer. 2009; 115 (15): 3526-3536.
7. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, Randall RL, Schuck A, Teot LA et al. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. Oncologist. 2006; 11 (5): 503-519.
8. Applebaum MA, Worch J, Matthay KK, Goldsby R, Neuhaus J, West DC, Dubois SG. Clinical features and outcomes in patients with extraskeletal Ewing sarcoma. Cancer. 2011; 117 (13): 3027-3032.
9. Cheung CC, Kandel RA, Bell RS, Methews RE, Ghazarian MD. Extraskeletal Ewing sarcoma in a 77-years-old woman. Arch Pathol Lab Med. 2001; 125 (10): 1358-1360.
10. Geens L, Van Robays J, Geert V, Van der Speeten K. An unusual location of extraosseous Ewing's sarcoma. Case Rep Oncol. 2013; 6 (2): 293-302.
11. Leavey PJ, Collier AB. Ewing sarcoma: prognostic criteria, outcomes and future treatment. Expert Rev Anticancer Ther. 2008; 8 (4): 617-624.
12. NCCN Guidelines Version 1.2020 Bone Cancer.
13. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018; 29 (Suppl 4): iv79-iv95.
14. Grier HE, Krallo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. N Engl J Med. 2003; 348 (8): 694-701.
15. Kolb EA, Kushner BH, Gorlick R, Lavardiere C, Healey JH, LaQuaglia MP et al. Long-term event-free survival after

- intensive chemotherapy for Ewing's family of tumors in children and young adults. *J Clin Oncol.* 2003; 21 (18): 3423-3430.
16. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlen M, Konemann S, Rübe C et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55 (1): 168-177.
17. Jurgens H, Gobel V, Michaelis J, Ramach W, Ritter J, Sauer R. The Cooperative Ewing Sarcoma Study CESS 81 of the German Pediatric Oncology Society analysis after 4 years. *Klin Padiatr.* 1985; 197 (3): 225-232.
18. Dunst J, Jurgens H, Sauer R, Pape H, Paulussen M, Winkelmann W, Rübe C. Radiation therapy in Ewing's sarcoma: an update of the CESS 86 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 32 (4): 919-930.
19. Paulussen M, Ahrens S, Braun-Munzinger G, Craft AW, Dockhorn-Dworniczak B, Dorffel W et al. EICESS 92 (European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study) – preliminary results. *Klin Padiatr.* 1999; 211 (4): 276-283.
20. Paulussen M, Craft AW, Lewis I, Hackshaw A, Douglas C, Dunst J. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment-cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (27): 4385-4393.
21. Granowetter L, Womer R, Devidas M, Kralo M, Wang C, Bernstein M. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (15): 2536-2541.
22. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet.* 2002; 359 (9325): 2235-2241.
23. Biswas B, Shukla NK, Deo S, Agarwala S, Sharma D, Vishnubhatla S et al. Evaluation of outcome and prognostic factors in extraskeletal Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61: 1925-1931.
24. Cash T, McIlvaine E, Kralo MD, Lessnick SL, Lawlor ER, Laack N et al. Comparison of clinical features and outcomes in patients with extraskeletal versus skeletal localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2016; 63 (10): 1771-1779. doi: 10.1002/pbc.26096.2016 14.
25. Orr WS, Denbo JW, Billups CA, Wu J, Navid F, Rao BN, Davidoff AM, Krasin MJ. Analysis of prognostic factors in extraosseous Ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital experience. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19 (12): 3816-3822.
26. Raney R, Asmar L, Newton W, Bagwell C, Breneman J, Gehan E et al. Ewing's sarcoma of soft tissues in childhood: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, 1972 to 1991. *J Clin Oncol.* 1997; 15 (2): 574-582.
27. Castex MP, Rubie H, Stevens M, Escribano C, Gauzy J, Brouchet A et al. Extraskeletal localized Ewing tumors: improved outcome with anthracyclines –The French Society of Pediatric Oncology and International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 1176-1182.
28. Donaldson SS. Ewing sarcoma: radiation dose and target volumen. *Pediatr Blood Cancer.* 2004; 42 (5): 471-476.



doi: 10.35366/102929

Pseudoprogresión cutánea por inmunoterapia en melanoma metastásico

Cutaneous pseudoprogression due to immunotherapy in metastatic melanoma

Ivonne Salcedo Sullk,* Alejandro Noguez Ramos,*‡ Lorena López Zepeda,* José Fabián Martínez-Herrera*,§

Citar como: Salcedo SI, Noguez RA, López ZL, Martínez-Herrera JF. Pseudoprogresión cutánea por inmunoterapia en melanoma metastásico. An Med ABC. 2021; 66 (4): 288-291. <https://dx.doi.org/10.35366/102929>

RESUMEN

El melanoma representa menos de 5% de los tumores de la piel. En etapas avanzadas el pronóstico es malo, la supervivencia global alcanza de seis a nueve meses. Con la introducción de los bloqueadores de los puntos de control inmunológicos el panorama de estos pacientes ha cambiado, con incremento en los desenlaces oncológicos y mejor tolerancia a los tratamientos. La pseudoprogresión es un tipo de respuesta poco frecuente en estos pacientes y representa un desafío para el médico oncólogo. **Presentación del caso:** Mujer de 80 años con melanoma nodular en pierna izquierda, Breslow 4.5 mm, Clark IV, etapa clínica IIB, recurrente metastásico ganglionar pretibial izquierda, con periodo libre de enfermedad de 15 meses. El tratamiento a la recurrencia fue con control local quirúrgico; sin embargo, los estudios de imagen postquirúrgicos mostraron actividad tumoral local y pulmonar, por lo que inició inmunoterapia a base de pembrolizumab. Al cuarto ciclo mostró aumento del diámetro longitudinal y elevación de las lesiones que fueron catalogadas como pseudoprogresión, razón por la que continuó el tratamiento. Cuatro aplicaciones después presentó disminución de los diámetros de las lesiones. Posteriormente se realizó control de la lesión pulmonar con radiocirugía. A la fecha, la paciente ha recibido 22 ciclos manteniendo la respuesta parcial obtenida y excelente calidad de vida. La pseudoprogresión es un tipo de respuesta que debemos aprender a evaluar en pacientes con melanoma en tratamiento con inmunoterapia, antes de considerar un cambio de fármacos.

Palabras clave: Melanoma, inmunoterapia, pseudoprogresión.

ABSTRACT

*The melanoma represents less than 5% of skin tumors. In advanced stages the prognosis is poor, overall survival reaches 6-9 months. Because of the introduction of immune checkpoint blockers the landscape of these patients has changed, pseudoprogression is a rare type of response in these patients and represents a challenge for the medical oncologist. **Case report:** An 80-year-old woman with nodular melanoma on the left leg, Breslow 4.5 mm, Clark IV, clinical stage IIB, recurrent metastatic in left pretibial lymph node, with a disease-free period of 15 months. Treatment at recurrence was surgical control; nevertheless, post-surgical imaging studies showed local and pulmonary tumor activity, therefore pembrolizumab-based immunotherapy was started. At fourth cycle, she presented an increase in the longitudinal diameter and elevation of the lesions that were classified as pseudoprogression, so she continued the treatment. Four applications later, the diameter of the lesions decreased. Subsequently, the lung lesion was controlled with radiosurgery. At this time, the patient has received 22 cycles and continues with stable disease. Pseudoprogression is a type of response that we must learn to evaluate in patients with melanoma undergoing immunotherapy, before considering a change in drugs.*

Keywords: Melanoma, immunotherapy, pseudoprogression.

* Departamento de Oncología Médica. Centro Médico ABC, Ciudad de México.

‡ Departamento de tumores gastrointestinales, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán» (INCMNSZ), Ciudad de México.

§ Latin American Network for Cancer Research (LAN-CANCER), Lima, Perú.

Correspondencia:

Ivonne Salcedo Sullk

E-mail: salcedo_ivonne@hotmail.com

Recibido: 26/05/2021. Aceptado: 08/08/2021.



Abreviaturas:

- ICI's = *Immune checkpoint inhibitors*.
 BRAF = *Serine/threonine-protein kinase B-Raf*.
 MEK = *Mitogen-activated protein kinase kinase*.
 NYHA = *New York Heart Association*.
 PET CT = *Positron emission tomography-computed tomography*.
 FDG = *Fluorodeoxyglucose*.
 PD1 = *Programmed cell death protein 1*.
 PD-L1 = *Programmed death-ligand 1*.
 FDA = *Food and Drug Administration*.
 RECIST = *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*.
 CD8 = *Cluster of differentiation 8*.
 TIA1 = *TIA1 Cytotoxic Granule Associated RNA Binding Protein*.
 ADN = *Ácido desoxirribonucleico*.
 IL = *Interleucina-2*.

INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor que surge de los melanocitos; cada año se diagnostican a nivel mundial más de 200,000 casos y cerca de 55,000 muertes anuales, siendo la principal causa de muerte por cáncer de piel.^{1,2} En Estados Unidos se diagnosticaron 91,000 casos en 2018 que representan 5% de todos los diagnósticos de cáncer.³ En México, los datos disponibles son escasos debido a una deficiente recolección de información sobre el cáncer, pero se sabe que ocupa el séptimo lugar de todos los diagnósticos de cáncer.⁴

Con relación a la mortalidad, según el estudio publicado por Hernández, la tasa de mortalidad aumentó a 78% en un periodo de 1998 a 2016, independientemente del sexo o la edad del paciente al momento del diagnóstico; esto puede estar relacionado con el tiempo hasta el diagnóstico, además del acceso limitado a los nuevos tratamientos disponibles para tratar esta neoplasia.^{3,4} El pronóstico de estos pacientes depende del estadio clínico en el que sean diagnosticados. En los países desarrollados por lo general se diagnóstica en etapas tempranas, a diferencia de México, donde la mayoría se detecta en estadios localmente avanzados hasta en 80%.⁴ A nivel mundial, la supervivencia ha mejorado en los últimos años con la introducción de nuevos fármacos como los inhibidores de puntos de control inmunológicos (ICI's) o la terapia dirigida anti-BRAF/MEK, cuando anteriormente con el uso de quimioterapia sólo se alcanzaba alrededor de 47% al año, con una supervivencia global de nueve meses.^{5,6} Hoy en día, con los nuevos tratamientos con pembrolizumab se alcanza una supervivencia global de 33 meses y de 39%⁷ a cinco años, mientras que con nivolumab se logra una supervivencia de 72% a nueve años.⁸

La pseudoprogresión se define como el aumento inicial del tamaño del tumor primario o la aparición de nuevas lesiones, seguido de la regresión de todas,

siempre relacionada con la administración de inhibidores de puntos de control. Cabe mencionar que es un fenómeno raro que tiene una incidencia aproximada de 10%, pero su identificación es de gran relevancia, ya que puede determinar el curso terapéutico de los pacientes, por lo que existen diferentes propuestas para su correcto diagnóstico que hasta ahora no han sido estandarizadas. Aquí presentamos un caso de melanoma avanzado irresecable con pseudoprogresión.

CASO CLÍNICO

Presentamos a una mujer de 80 años con antecedentes de cáncer epidermoide resecado en 2012 sin evidencia de recurrencia a la fecha; además de diabetes tipo 2, insuficiencia cardiaca NYHA II, portadora de marcapasos permanente por arritmia no especificada y neumopatía intersticial.

Inicialmente fue diagnosticada con melanoma invasor del tipo nodular en la pierna izquierda, Breslow 4.5 mm, Clark IV, sin ulceración, márgenes libres, índice mitótico 12 por mm², sin microsatelítosis, sin invasión vascular o perineural, con ganglio centinela negativo, etapa clínica IIB. Fue sometida a resección y después de cirugía se mantuvo en vigilancia activa con revisión clínica e imagen (PET CT) sin evidencia de actividad tumoral.

Después de 15 meses de periodo libre de enfermedad se documentó recurrencia ganglionar pretibial izquierda, por lo que fue sometida a escisión amplia en la región pretibial izquierda con linfadenectomía inguinal superficial izquierda y pélvica profunda con reconstrucción e injerto autólogo. El estudio de patología reportó melanoma recurrente que afectaba hasta el tejido celular subcutáneo, sin ulceración de la epidermis, bordes negativos, invasión linfática presente, sin invasión perineural, con 40 ganglios positivos de 42 resecados, con extensión extraganglionar multifocal.

Se realizó PET CT con FDG que mostró lesiones nodulares en tejido celular subcutáneo, ganglionares femorales profundos y cadena iliaca, además de nódulo pulmonar con actividad metabólica, por lo que inició inmunoterapia con pembrolizumab 2 mg/kg cada tres semanas.

A partir del cuarto ciclo mostró aumento del diámetro longitudinal y elevación de las lesiones en región inguinal de consistencia dura, no pétreas, no dolorosas, sin prurito, sin deterioro de la clase funcional. Debido al adecuado estado funcional y buena tolerancia se decide continuar con el tratamiento.



Figura 1: Pseudoprogresión cutánea. **A)** Lesión al diagnóstico. **B)** Pseudoprogresión máxima al tercer mes del tratamiento. **C)** Disminución de la lesión. **D)** 18 meses de tratamiento.

Cuatro aplicaciones después, presentó disminución de los diámetros de las lesiones, consistencia ahulada y finalmente blanda, por lo que se consideró pseudoprogresión del melanoma (*Figura 1*).

Durante la evaluación de la respuesta por imagen al año sólo con persistencia de la lesión pulmonar y actividad metabólica (PET CT), fue tratada con radiocirugía en el nódulo pulmonar. A la fecha, la paciente ha recibido 22 ciclos con respuesta parcial, tolerando adecuadamente el tratamiento y no ha presentado otras toxicidades.

DISCUSIÓN

El melanoma avanzado es la neoplasia de la piel más agresiva, con un mal pronóstico y clásicamente una respuesta insuficiente a la quimioterapia. Con el inicio del uso terapéutico de los anticuerpos monoclonales con mecanismo de acción sobre los ICI y el bloqueo de las alteraciones de BRAF, el panorama para esta neoplasia cambió de manera sustancial.¹

Con el uso cada vez más generalizado de estos biológicos, debemos reconocer que los patrones de respuesta que se establecieron en la época de los ensayos clínicos con quimioterapia no son suficientes para evaluar la respuesta a la inmunoterapia con los ICI.⁹ En este caso, se describe una respuesta conocida como «pseudoprogresión», donde en un inicio hay incremento del diámetro de las lesiones para después presentar una reducción significativa y clínicamente relevante del volumen tumoral total.¹⁰

Este nuevo tipo de respuesta se ha observado en los ensayos clínicos de diferentes tumores sólidos, y en melanoma, en pacientes con inhibidores del eje PD1/PD-L1 se ha reportado una frecuencia de este fenómeno de entre 3 y 9%.¹¹ En un análisis conjunto de la FDA después de revisar más de 2,500 pacientes tratados con inmunoterapia se reportó 4% de pseu-

doprogresión con una supervivencia global significativamente mayor contra los que no continuaron tratamiento más allá de la progresión de 24.4 versus 11.2 meses,¹² logrando correlacionar este evento de pseudoprogresión con un desenlace clínico diferente de los que claramente progresaron y también diferente de quienes tuvieron una respuesta objetiva inicial como primera respuesta. Se hizo evidente que los criterios de RECIST v1.1 no fueron capaces de evaluar estas nuevas formas de respuesta, lo que motivó la descripción de nuevas y numerosas formas de evaluar la respuesta ante la inmunoterapia.¹³⁻¹⁵

Los métodos actuales utilizados son: tomar una biopsia, considerada el estándar de oro, donde se identifica mayor infiltración del tejido por CD8 +, TIA1 + y granzima B +, en lugar de células tumorales viables, con el inconveniente de que es un método invasivo, por lo que se han buscado métodos no invasivos como los estudios radiológicos, los cuales identifican un aumento en el tamaño o número de lesiones con subsecuente disminución en el seguimiento.

Han surgido amplios debates sobre la fisiopatología de esta respuesta, pero no se ha alcanzado su comprensión total.^{16,17} Los estudios de patología de estos tumores en crecimiento mostraron un extenso infiltrado de células inmunes, necrosis y no células tumorales viables.^{18,19} Otros casos han reportado hemorragia, edema e infiltrados de células inmunes.²⁰ Esto pone en claro que el tratamiento con los ICI reactiva el reconocimiento que se da entre las células inmunes y las células tumorales, produciendo una respuesta citotóxica y reclutamiento de más células inmunes. Actualmente se busca identificar factores predictivos de sensibilidad o resistencia a la inmunoterapia para optimizar la selección de pacientes sin tener opciones reales en la clínica. El estándar para la identificación de una pseudoprogresión sería la biopsia de nuevas lesiones o las que están incremen-

tando de tamaño, pero no siempre es factible, seguro o práctico. Se han explorado nuevos métodos de imagen como la resonancia magnética con el uso de un contraste llamado nanopartículas supermagnéticas de óxido de hierro, que en la secuencia T2, identifica inflamación, tejido necrótico y edema; asimismo se ha buscado correlacionar la captación por PET-TC con 18FDG, donde se evalúa un menor metabolismo general de las lesiones. También la disminución del ADN circulante tumoral por medio de biopsia líquida parece correlacionar con una pseudoprogresión en el contexto de lesiones incrementando de tamaño; los niveles séricos de IL-8 o el estado funcional del paciente también se han propuesto como indicadores de una progresión real o no; sin embargo, no existe información validada prospectiva que se pueda llevar a la práctica habitual.¹¹

CONCLUSIÓN

La pseudoprogresión es un tipo de respuesta poco frecuente en pacientes con melanoma en tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunológicos. Representa un desafío para el médico oncólogo y debe de ser evaluada antes de considerar un cambio de tratamiento.

Este caso ejemplifica una pseudoprogresión por su expresión clínica dermatológica que facilitó su seguimiento de manera estrecha sin necesidad de realizar estudios invasivos, y pone de manifiesto que es esencial identificar tempranamente este fenómeno en nuestros pacientes para no suspender el tratamiento de manera innecesaria o temprana.

REFERENCIAS

1. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A et al. Melanoma. Lancet. 2018; 392 (10151): 971-984. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31559-9.
2. Hartman RI, Lin JY. Cutaneous melanoma-a review in detection, staging, and management. Hematol Oncol Clin North Am. 2019; 33 (1): 25-38. doi: 10.1016/j.hoc.2018.09.005.
3. Hernández D, Aldaco F, Cervantes G, Erazo-Valle-Solís AA, Pérez-Pérez P, Torrecillas-Torres L et al. La mortalidad por melanoma en México aumenta. 2019; 23: 123-129.
4. Gallegos Hernández JF, Nieweg OE. Cutaneous melanoma (CM): current diagnosis and treatment. Gac Med Mex. 2014; 150 (Suppl 2): 175-182.
5. Camacho C, Gerson R, Góngora M, Villalobos A, Blanco YC, López O. Actualidades para el tratamiento del melanoma metastásico, estado del arte. An Med Asoc Med Hosp ABC. 2017; 62 (3): 196-207.
6. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med. 2011; 364 (26): 2517-2526. doi: 10.1056/NEJMoa1104621.
7. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019; 20 (9): 1239-1251. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30388-2.
8. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015; 372 (4): 320-330. doi: 10.1056/NEJMoa1412082.
9. Daud AI. Revisiting RECIST: the case of treatment beyond progression. Lancet Oncol. 2018; 19 (2): 157-159. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30007-X.
10. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. J Clin Oncol. 2015; 33 (31): 3541-3543. doi: 10.1200/JCO.2015.61.6870.
11. Jia W, Gao Q, Han A, Zhu H, Yu J. The potential mechanism, recognition and clinical significance of tumor pseudoprogression after immunotherapy. Cancer Biol Med. 2019; 16 (4): 655-670. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0144.
12. Beaver JA, Hazarika M, Mulkey F, Mushti S, Chen H, He K et al. Patients with melanoma treated with an anti-PD-1 antibody beyond RECIST progression: a US Food and Drug Administration pooled analysis. Lancet Oncol. 2018; 19 (2): 229-239. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30846-X.
13. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O et al. Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab. J Clin Oncol. 2016; 34 (13): 1510-1517. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0391.
14. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S et al. RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol. 2017; 18 (3): e143-e152. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8.
15. Le Lay J, Jarraya H, Lebellec L, Penel N. irRECIST and iRECIST: the devil is in the details. Ann Oncol. 2017; 28 (7): 1676-1678. doi: 10.1093/annonc/mdx168. PMID: 28383646.
16. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Manos MP, Bailey N, Buchbinder EI, Ott PA et al. Immune-related tumor response dynamics in melanoma patients treated with pembrolizumab: identifying markers for clinical outcome and treatment decisions. Clin Cancer Res. 2017; 23: 4671-4679. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0114.
17. Katz SI, Hammer M, Bagley SJ, Aggarwal C, Baum JM, Thompson JC et al. Radiologic pseudoprogression during anti-PD-1 therapy for advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2018; 13 (7): 978-986. doi: 10.1016/j.jtho.2018.04.010.
18. Cohen JV, Alomari AK, Vortmeyer AO, Jilaveanu LB, Goldberg SB, Mahajan A et al. Melanoma brain metastasis pseudoprogression after pembrolizumab treatment. Cancer Immunol Res. 2016; 4: 179-182. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0160.
19. Rocha P, Hardy-Werbin M, Naranjo D, Taus Á, Rodrigo M, Zuccarino F et al. CD103+CD8+ lymphocytes characterize the immune infiltration in a case with pseudoprogression in squamous NSCLC. J Thorac Oncol. 2018; 13: e193-196. doi: 10.1016/j.jtho.2018.05.008.
20. Hochmair MJ, Schwab S, Burghuber OC, Krenbek D, Prosch H. Symptomatic pseudo-progression followed by significant treatment response in two lung cancer patients treated with immunotherapy. Lung Cancer. 2017; 113: 4-6. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.08.020.



Tumor fibroso solitario retroperitoneal: reporte de caso y revisión de la literatura

Retoperitoneal solitary fibrous tumor: case report and review of literature

Ana Rivera García Granados,* Carlos Daniel Robles Vidal,‡ Daniel Kajomovitz Bialostozky‡

Citar como: Rivera GGA, Robles VCD, Kajomovitz BD. Tumor fibroso solitario retroperitoneal: reporte de caso y revisión de la literatura. An Med ABC. 2021; 66 (4): 292-296. <https://dx.doi.org/10.35366/102930>

RESUMEN

Los tumores fibrosos solitarios son tumores de origen mesenquimatoso, que se presentan más frecuentemente en tórax. Se considera que 34% de ellos son extratorácicos. Presentamos un caso de una mujer de 56 años, quien tras abordaje de cuadro apendicular se reporta lesión abdominal sólida quística, retroperitoneal, paraaórtica izquierda, de 94 × 59 × 143 mm. Al interrogatorio dirigido, negó presencia de síntomas abdominales, dolor, cambios ponderales o alguna otra alteración. Se realizó biopsia por radiología intervencionista, donde se reportó neoplasia fusocelular, compatible con tumor fibroso solitario. Posterior a discusión con equipo multidisciplinario, se realizó resección por medio de laparotomía exploradora, encontrando tumor de aproximadamente 16 × 7 cm, lobulado, ahulado, en estrecha relación con aorta, arteria iliaca izquierda y uréter izquierdo, con vascularidad proveniente de arteria lumbar y arteria mesentérica inferior. La paciente presentó una adecuada evolución postoperatoria y fue dada de alta en su quinto día postoperatorio. Histopatología reportó tumor fibroso solitario, grado histológico (French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, FNCLCC) 1, con mitosis por 10 campos de alto poder, sin necrosis. Los tumores fibrosos solitarios se presentan con más frecuencia en la quinta y sexta décadas de la vida, con frecuencia parecida entre hombres y mujeres. La sintomatología depende de la localización, y el más frecuente es por compresión. El tratamiento consiste en resección quirúrgica, R0. La obtención de márgenes negativos es imperativa ya que aunque se considera un tumor benigno, existe

ABSTRACT

Solitary fibrous tumors are rare tumors of mesenchymal origin, most commonly found in the thorax, although 34% of them are extrathoracic. We present a case of a 56-year-old female; a CT scan was done because of appendicitis, which reported a left para-aortic retroperitoneal solid-cystic lesion that measured 94 × 59 × 143 mm. Upon direct questioning, she denied the presence of abdominal symptoms, lumbar pain, weight change, or any other symptom. A biopsy was taken by interventional radiology that reported a solitary fibrous tumor. After discussion with a multidisciplinary team, a surgical resolution was decided. An exploratory laparotomy was performed, where a 16 × 7 cm tumor was found in close relationship to the aorta, left iliac artery, and left ureter, with tributary vessels from a lumbar and inferior mesenteric artery. The patient presented an adequate postoperative evolution, and she was discharged on her fifth postoperative day. Histopathology examination reported a solitary fibrous tumor, histological grade 1 (FNCLCC), with one mitosis per 10 high power fields, without necrosis. The most frequent age of diagnosis of a solitary fibrous tumor is between the fifth and sixth decade of life, with an equal incidence between men and women. Symptoms depend on location and size and are frequently because of compression to adjacent structures. The treatment of this pathology consists of an en bloc R0 surgical resection. Obtaining negative margins is imperative because even though it is considered a benign tumor, there is a risk of malignancy, and positive margins are the most frequent cause

* Médico residente de cirugía general.

‡ Cirugía oncológica.

Recibido: 09/09/2021. Aceptado: 16/11/2021.

Correspondencia:

Ana Rivera García Granados

E-mail: arivera.gg@gmail.com

Centro Médico ABC, Ciudad de México.



www.medicgraphic.com/analesmedicos

riesgo de malignidad, y éste es el principal riesgo de recurrencia metastásica. El riesgo de malignidad está determinado por histopatología desfavorable y tamaño.

Palabras clave: Tumor fibroso solitario, retroperitoneo, resección quirúrgica.

of metastatic recurrence. Malignancy risk is determined by unfavorable histopathology and size.

Keywords: Solitary fibrous tumors, retroperitoneal, surgical resection.

Abreviaturas:

TFS = Tumores fibrosos solitarios.

PET = Tomografía por emisión de positrones.

INTRODUCCIÓN

El tumor fibroso solitario (TFS) es una neoplasia fusocelular, poco común, cuya localización más frecuente es intratorácica. La sintomatología que presenta es muy variable, dependiendo de la localización y el tamaño. Por imagen, se encuentra un tumor hipervascular, bien circunscrito, frecuentemente lobulado, con áreas grandes de necrosis. A continuación, presentamos el caso de una paciente con TFS retroperitoneal.

PRESENTACIÓN DE CASO

Mujer de 56 años, quien tras abordaje de cuadro apendicular, se reportó en tomografía abdominal lesión sólida-quística retroperitoneal paraaórtica izquierda, asociado a ganglio precaval y adenopatías en cadena obturatrix e iliaca externa derecha. Al interrogatorio dirigido, negó presencia de síntomas abdominales, dolor lumbar, cambios ponderales, o alteraciones en la sensibilidad o motricidad de miembros pélvicos. En la tomografía con contraste intravenoso se identificó a nivel paraaórtico presencia de lesión tumoral heterogénea a expensas de contenido sólido y líquido, presentando dimensiones de $9.7 \times 3.3 \times 7.6$ cm.

Se solicitó PET-CT con 18F-FDG, donde se evidenció adenopatía mediastinal nivel 8, que midió 10×12

mm con SUVmax de 19.3, así como tumor retroperitoneal de $94 \times 59 \times 143$ mm, que se extendía por debajo de la arteria renal izquierda hasta la cadena iliaca común ipsilateral, con centro necrótico en porción caudal, con SUVmáx de 48.3. De igual forma, se reportó miomatosis uterina de grandes elementos. Se realizó toma de biopsia por radiología intervencionista, donde se reportó neoplasia fusocelular de bajo grado cuyo inmunofenotipo fue compatible con TFS. Reportan un índice mitótico de una mitosis por 10 campos de alto poder, sin áreas de necrosis y/o atipia citológica.

Como planeación quirúrgica, se solicitó angiografía axial computarizada (*Figura 1*) donde se reportaron vasos nutricios de las lesiones lateroaórticas, dependientes de arteria lumbar izquierda a nivel de L2, así como ramas del tercio medio de la arteria mesentérica inferior, con desplazamiento anterior de arteria ovárica izquierda. Lesión lateroaórtica inferior con rama dependiente del tercio proximal de la arteria iliaca común izquierda. Lesiones a nivel de la pelvis con ramas dependientes de arteria iliaca interna derecha.

Después de la discusión con un equipo multidisciplinario, se decidió resolución quirúrgica. Se realizó pielografía ascendente y colocación de catéter doble J en uréter izquierdo para facilitar su identificación. Se realizó laparotomía exploradora, se movilizó el colon izquierdo con maniobra de Mattox para lograr acceder al retroperitoneo. Se realizó disección, encontrando tumor aproximadamente 16×7 cm, lobulado, de consistencia ahulada (*Figura 2*). Se en-

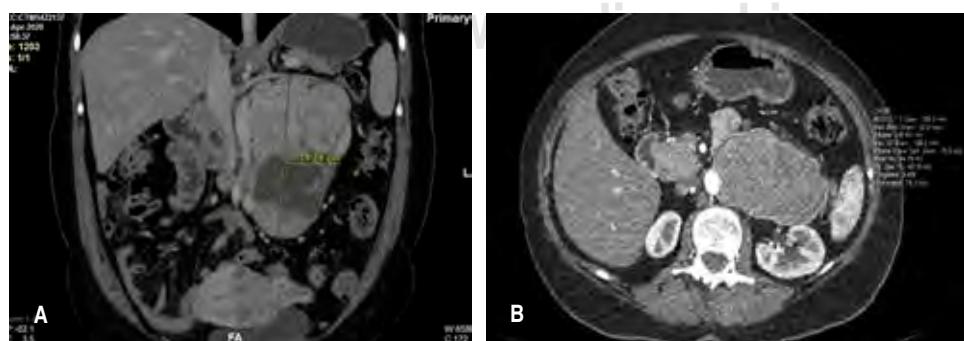


Figura 1:

Tomografía de abdomen computarizada.

A) Corte coronal, donde se observa lesión retroperitoneal con captación heterogénea de contraste, con componente sólido y área de necrosis en la porción inferior.

B) Corte axial donde se visualiza lesión retroperitoneal en espacio lateroaórtico, que condiciona desplazamiento de ésta, con desplazamiento anterior de la cuarta porción del duodeno y desplazamiento posterior de las estructuras en el hilio renal.

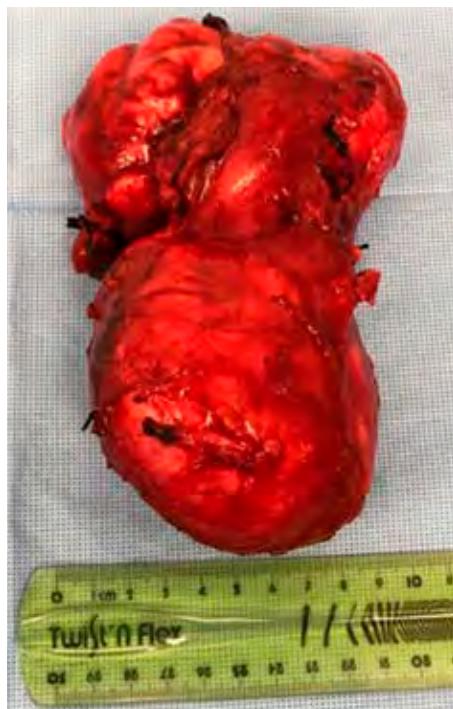


Figura 2:

Tumor fibroso solitario retroperitoneal de 16 x 7 cm, lobulado, de consistencia ahulada. Se realiza resección completa con pseudocápsula.

contró en relación estrecha con aorta y arteria iliaca izquierda en su cara medial, región lateral en relación con uréter izquierdo, el cual se identificó y lateralizó (Figura 3). Polo superior del tumor en relación con arteria ovárica, la cual se visualiza desplazada. Se liga y corta. Se identifica dependencia del tumor del músculo psoas, el cual se separa con bisturí armónico. Se encuentra vaso tributario proveniente de arteria lumbar y arteria mesentérica inferior, se realiza control vascular y se extrae tumor.

La paciente presentó una adecuada evolución postoperatoria, y fue dada de alta en su quinto día postoperatorio.

En el reporte de histopatología se reportó TFS, grado histológico (*French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer*, FNCLCC) 1, con una mitosis por 10 campos de alto poder, sin necrosis. Inmunohistoquímica positiva para STAT6, BCL-2 y receptor de progesterona. Negativo para PAX-8 y CKAE1-3.

DISCUSIÓN

Los TFS son un grupo de tumores de células fibroblásticas mesenquimales, cuyo sitio primario más común es intratorácico.¹ Sin embargo, en reportes recientes se ha documentado una frecuencia más elevada de TFS intraabdominales de hasta 34% en una

serie de 110 casos.² El involucro visceral (en especial hepático y sistema genitourinario) puede existir, aunque es raro.³ Se ha visto que tiene una frecuencia parecida entre hombres y mujeres. La edad más frecuente de diagnóstico es entre la quinta y sexta décadas de la vida. A la fecha, no se han identificado factores de riesgo o factores asociados al TFS.⁴ La presentación clínica depende de la localización del tumor, en los casos de TFS intratorácico, el paciente puede presentar síntomas no específicos pulmonares, como tos, disnea y dolor torácico; sin embargo, los TFS extratorácicos se suelen presentar de forma asintomática. También pueden presentar síntomas de compresión, dependiendo del tamaño y localización del tumor. Si existe compresión de la vejiga, se puede presentar como retención urinaria, o en casos de compromiso del retorno venoso, puede haber trombosis venosa profunda.⁴⁻⁶ En casos en los que el tumor se encuentra superficial, éste se presenta como una masa palpable, esto es más frecuente en extremidades o en pared abdominal.⁵ En específico, la gran mayoría de los TFS retroperitoneales son asintomáticos o con síntomas no específicos como dolor abdominal, aumento de la circunferencia abdominal o pérdida de peso.⁷ Aproximadamente 5% de los TFS extratorácicos pueden presentar hipoglucemia; esto se da por la producción de factor de crecimiento insulínico tipo 2, lo cual se conoce como síndrome de Doege-Potter. Se ha visto que esta presentación se relaciona a un peor pronóstico.^{4,5,8}

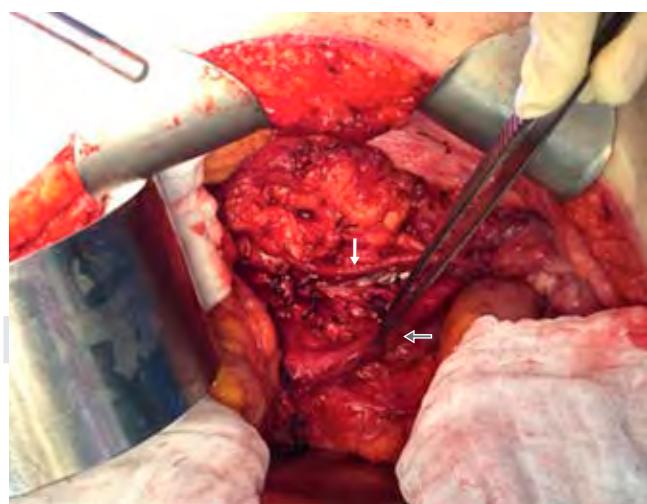


Figura 3: Fotografía transquirúrgica-tumor fibrosos solitario retroperitoneal de 16 cm, en relación estrecha con la aorta y la arteria iliaca izquierda (flecha gris) en su cara medial. Cara lateral en relación con uréter izquierdo (flecha blanca).

El diagnóstico se hace con estudios de imagen de manera más frecuente como hallazgo incidental. En una tomografía con contraste se va a ver un tumor hipervasicular, bien circunscrito, frecuentemente lobulado, con áreas grandes de necrosis (en especial en tumores grandes). La biopsia es necesaria para establecer el diagnóstico. La toma de ésta depende de la localización del tumor, una biopsia abierta o biopsia por punción son preferibles a biopsia por aspiración de aguja final. Las biopsias guiadas por radiología intervencionista pueden ser útiles en tumores profundos, como es el caso reportado.⁴ Por histopatología, estos tumores son lesiones bien circunscritas de células fusiformes, sin atipia, con combinación de áreas con hipercelularidad e hipocelularidad, separado por bandas gruesas de colágena hialinizada. La identificación de marcadores tumorales mejora la precisión diagnóstica, 90-95% de los casos son positivos a CD34;⁵ sin embargo, es poco específico. Otros marcadores como vimentina, CD99, BCL2 y EMA (antígeno epitelial de membrana) presentan expresión variable.⁴

El tratamiento de esta patología consiste en una resección quirúrgica en bloque, márgenes microscópicos negativos (RO). La obtención de márgenes negativos requiere de una planeación quirúrgica individualizada, con adecuada visualización de estructuras involucradas. Es importante obtener márgenes negativos, ya que aunque se considera un tumor benigno, existe el riesgo de malignidad.^{1,3,4} Estos tumores suelen tener una pseudocápsula, una membrana delgada, translúcida, que puede contener lesiones satélite pequeñas. Si la cápsula no se reseca en su totalidad, estas pequeñas lesiones pueden desarrollarse en recurrencia local.⁵ Gold y colaboradores reportaron la presencia de márgenes microscópicos positivos en 40% de recurrencias locales y en 75% de metástasis.¹ Existen múltiples estudios que han valorado la utilización de quimioterapia y radioterapia; sin embargo, dada la baja tasa de malignidad, no se ha comprobado su utilidad.⁴ Existen reportes de la utilidad de radioterapia neoadyuvante para reducir el tamaño del tumor, y después realizar una resección quirúrgica completa.⁵

Una escala de riesgo de metástasis propuesta por Demicco y su equipo (*Tabla 1*) incluye la edad del paciente, tamaño del tumor y presencia de mitosis al momento del estudio histopatológico. Con estos datos, se divide en riesgo bajo, moderado y alto. El riesgo de metástasis en el grupo de riesgo bajo es de 0%, mientras que el riesgo en el grupo moderado es de 23% a cinco años, y de 85% en grupo de riesgo alto. A 10 años, el riesgo de desarrollar metástasis en

Tabla 1: Escala de riesgo propuesta por Demicco et al.²

Factor de riesgo	Puntaje
Edad	
< 55	0
55	1
Tamaño del tumor (cm)	
> 5	0
5-10	1
10-15	2
15	3
Figuras mitóticas (/10 campos de alto poder)	
0	0
1-3	1
4	2
Riesgo	Total
Bajo (0% de metástasis)	0-2
Moderado (23% a cinco años y 36% a 10 años)	3-4
Alto (85% a cinco años y 100% a 10 años)	5-6

grupos de riesgo moderado y alto son de 36 y 100% respectivamente.²

Otro factor predictor de recurrencia utilizado en los TFS es la histopatología maligna, definida por England y su equipo como hipercelularidad, > 4 figuras mitóticas por campo de alto poder, pleomorfismos/atipia, patrón infiltrativo, necrosis o hemorragia. Tumores que cumplen con estos criterios tienen un 55% de recurrencia, metástasis o invasión; sin embargo, estos criterios no se hicieron específicamente para TFS.⁹ Wilky y colaboradores reportan una mayor incidencia de recurrencia en TFS extratorácicos, de igual forma, reporta que los TFS extratorácicos presentan de manera más frecuente características histológicas atípicas. En este estudio, no se vio relación entre el tamaño y en la recurrencia, pero sí existió una relación positiva entre el tamaño y los hallazgos histopatológicos de mal pronóstico.¹⁰

La vigilancia posterior a la resección quirúrgica es esencial; sin embargo, no hay guías que especifiquen el tipo de seguimiento que se les tiene que dar a estos casos. El seguimiento se debe individualizar de acuerdo con los hallazgos intraoperatorios y características del paciente. Se ha propuesto que el seguimiento sea de por vida, ya que las metástasis pueden aparecer de forma tardía.⁴

CONCLUSIONES

El tumor fibroso solitario retroperitoneal es un tumor relativamente infrecuente, que se presenta de

forma indolente. El tratamiento debe ser quirúrgico, con una resección con márgenes negativos. Aunque se considera como un tumor en general benigno, existen diferentes datos que sugieren malignidad, prediciendo recurrencia o metástasis a distancia. Utilizando la escala de riesgo de metástasis propuesta por Demicco y su grupo en el caso presentado, la paciente tiene un puntaje de 5, lo cual confiere un riesgo alto de metástasis. El seguimiento es esencial para poder detectar recurrencia de forma temprana y poder así realizar un tratamiento oportuno.

REFERENCIAS

1. Gold JS, Antonescu CR, Hajdu C, Ferrone CR, Hussain M, Lewis JJ et al. Clinicopathologic correlates of solitary fibrous tumors. *Cancer*. 2002; 94 (4): 1057-1068.
2. Demicco EG, Park MS, Araujo DM, Fox PS, Bassett RL, Pollock RE et al. Solitary fibrous tumor: a clinicopathological study of 110 cases and proposed risk assessment model. *Moden Pathology*. 2012; 25 (9): 1298-1306. Available in: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.83>
3. Moran CA, Ishak KG, Goodman ZD. Solitary fibrous tumor of the liver: a clinicopathologic and immunohistochemical study of nine cases. *Ann Diagn Pathol*. 1998; 2 (1): 19-24. Available in: [https://doi.org/10.1016/s1092-9134\(98\)80031-2](https://doi.org/10.1016/s1092-9134(98)80031-2)
4. Davanzo B, Emerson RE, Lisy M, Koniaris LG, Kays JK. Solitary fibrous tumor. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3: 94. Available in: <https://doi.org/10.21037/tgh.2018.11.02>
5. Kayani B, Sharma A, Sewell MD, Platinum J, Olivier A, Briggs T et al. A review of the surgical management of extrathoracic solitary fibrous tumors. *Am J Clin Oncol*. 2018; 41 (7): 687-694. Available in: <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000348>
6. Li J, Li J, Xiong Y, Xu T, Xu J, Li Q, Yang G. Atypical/malignant solitary fibrous tumor of the pancreas with spleen vein invasion: case report and literature review. *Medicine*. 2020; 99 (17): e19783. Available in: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019783>
7. Rajeev R, Patel M, Jayakrishnan TT, Johnston FM, Bedi M, Charlson J et al. Retroperitoneal solitary fibrous tumor: surgery as first line therapy. *Clin Sarcoma Res*. 2015; 5: 19. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13569-015-0034-y>
8. Yi B, Bewtra C, Yussef K, Silva E. Giant pelvic solitary fibrous tumor obstructing intestinal and urinary tract: a case report and literature review. *Am Surg*. 2007; 73 (5): 478-480.
9. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol*. 1989; 13 (8): 640-658. Available in: <https://doi.org/10.1097/00000478-198908000-00003>
10. Wilky BA, Montgomery EA, Guzzetta AA, Ahuja N, Meyer CF. Extrathoracic location and “borderline” histology are associated with recurrence of solitary fibrous tumors after surgical resection. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20 (13): 4080-4089. Available in: <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3241-x>



Centro de Cáncer ABC, más de una década al cuidado de pacientes oncológicos en México

ABC Cancer Center, more than a decade of Cancer Care in Mexico

Raquel Gerson Cwilich*

Citar como: Gerson CR. Centro de Cáncer ABC, más de una década al cuidado de pacientes oncológicos en México. An Med ABC. 2021; 66 (4): 297-311. <https://dx.doi.org/10.35366/102931>

RESUMEN

El Centro de Cáncer del Hospital ABC comenzó sus operaciones en noviembre de 2009 con las especialidades de Oncología médica, radioterapia y cirugía oncológica, todas ellas en conjunto con la unidad de apoyo a pacientes y familiares. Posteriormente, una mayor inversión y un mayor enfoque en lo académico llevaron al establecimiento de programas clínico-patológicos y sesiones universitarias. La radiocirugía fue añadida en 2012 y los aceleradores lineales en 2020. Simultáneo a la adición de cubículos de quimioterapia ambulatoria, llegaron módulos de immunoterapia y bioterapia. Una unión rigurosa entre la atención al paciente, la dedicación a la investigación y el seguimiento de la creciente incidencia de cáncer, así como el aumento de la esperanza de vida, caracteriza a todas las innovaciones del Centro. Por sí mismo, el Centro es un estándar para el rendimiento académico y la enseñanza, incluida la aprobación de cursos de nivel universitario para la subespecialidad en oncología médica. El Centro cuenta con muchos servicios: distribución farmacéutica, infusiones y transfusiones, alimentación parenteral, fisioterapia, nutrición, salud emocional y mental, y oncoimagen; todo ello unido bajo el lema del bienestar y la calidad de vida. Dos pilares fundamentales conforman el enfoque del Centro: la investigación y la docencia activa, mediante reuniones para estudios de caso. El desarrollo de proyectos de investigación ha dado lugar a muchos programas que son parte integral de la destreza científica del Centro, incluida la investigación en biología molecular, secuenciación de ADN, muestreo y cultivo celular e investigación con células madre. Los protocolos avanzan a diario con cada nuevo descubrimiento. Nuestra Unidad Médica, incluso, se ha hecho un nombre en el campo de la biopsia líquida con un enfoque progresivo en el tratamiento individualizado y diagnósticos refinados; los avances genómicos

ABSTRACT

The ABC Hospital's Cancer Center began operations in 2009 with the following subspecialties: medical oncology, radiotherapy, and oncosurgery, all tied to units dedicated to supporting patients and their loved ones. Afterwards, further investment and increased focus on academics led to the establishment of clinicopathological programs and collegiate sessions. Radiosurgery was added in 2012, and linear accelerators in 2020. Parallel to the addition of ambulatory chemotherapy cubicles came modules for immunotherapy and biotherapy. A rigorous union between attentive patient care, dedication to investigation, and tracking the rising incidence of cancer and increasing life expectancy characterizes every Center innovation. The Center itself is a standard for academic achievement and teaching, including the approval of university level courses for the subspecialty in medical oncology. The Center counts with many services: distribution of pharmaceuticals, infusions, transfusions, parenteral feeding, physiotherapy; nutrition, emotional and mental health, oncoimaging; all these joined together under the banner of wellness and life quality. Two main pillars inform the Center's approach: investigation and active teaching in mediated reunions for case studies. The development of investigative projects has birthed many programs integral to the Center's scientific prowess, including investigative molecular biology, DNA sequencing, cellular sampling and culturing, and stem cell research. Protocols advance daily with each new discovery. Our Medical Unit has even made a name for itself in the field of liquid biopsy with a progressive focus on individualized treatment and refined diagnostics; genomic breakthroughs led to the establishment of the High Specialty units and Hereditary Cancer Clinic. The Center's proactive and dynamic work focuses on precision-based

* Directora del Centro de Cáncer, Departamento de Oncología Médica.
Centro Médico ABC, Institución de Asistencia Privada (IAP), México.

Recibido: 03/06/2021. Aceptado: 16/11/2021.

Correspondencia:
Dra. Raquel Gerson Cwilich
E-mail: rgerson1@yahoo.com



llevaron al establecimiento de las Unidades de Alta Especialidad y la Clínica de Cáncer Hereditario. El trabajo proactivo y dinámico del Centro se centra en el tratamiento de precisión, para así detectar factores de riesgo, establecer un diagnóstico precoz y manejar a los pacientes con la atención que merecen. El objetivo es convertirse en un referente de la oncología médica y ser reconocido a través de la acreditación internacional.

Palabras clave: Centro de cáncer, cuidados, cáncer en México.

Abreviaturas:

CCABC = Centro de Cáncer ABC.

HISTORIA

El 22 de mayo de 2007 fue colocada la primera piedra en lo que sería el Centro de Cáncer del Centro Médico ABC. Fue un proyecto contemplado como una necesidad básica en la atención de alta especialidad para pacientes con cáncer, para aquéllos que fueran tratados de dicha enfermedad y para quienes en su expresión fenotípica manifiestan un alto riesgo para su desarrollo.

En noviembre de 2009, arranca operaciones el Centro de Cáncer del Centro Médico ABC, con 14 cubículos de Quimioterapia ambulatoria, un tomógrafo simulador y un acelerador lineal en Radioterapia. Con esta configuración, se otorgan los tratamientos iniciales y se fueron agregando servicios y acciones importantes, destacando la apertura del «Círculo de ganadores» en el 2010 para apoyo de pacientes, familiares y sobrevivientes de cáncer.

Paralelo a lo anterior, la academia siguió un curso progresivo ascendente en un enfoque multidisciplinario, y en 2011 inicia la Cátedra Dr. Lira Puerto en memoria del reconocido oncólogo médico Víctor Lira Puerto q.e.p.d. en las sesiones ordinarias semanales, las cuales con visitantes externos y personal endogámico el número de participantes sobrepasa a más de 40 profesionales en sesiones clínico patológicas semanales.

En el año 2012, en Radioterapia arranca en operación el equipo Novalis Tx-Varian para radiocirugía y el equipo Clinac iX-Varian, lo que coloca al Departamento en la vanguardia en tratamientos de cáncer. En 2015 inician tratamientos con equipo de braquiterapia de alta tasa, tratamientos que eran administrados en instituciones que contaban con dichos equipos hasta lograr entonces contar con un equipo propio institucional. En el año 2020 se adquiere un nuevo acelerador lineal Versa HD-Elekta.

La oncología médica crecía y en el 2018 se incrementan los cubículos en quimioterapia ambulatoria a un total de 19.

treatment to thus detect risk factors, establish early diagnosis, and handle patients with the care they deserve. The goal is to become a benchmark for medical oncology and be recognised through international accreditation.

Keywords: Cancer center, cares, cancer in Mexico.

En la continuación del ascenso académico se organiza el Primer Simposio Internacional de Cáncer Colorectal, asimismo en el 2018, 2019 y 2020 Simposio Internacional de Cáncer de Pulmón.

En sus primeras acciones, y como requisito de necesidad indispensable de crecimiento y expansión, se inaugura en 2019 el Centro de Infusión en el Campus Santa Fe.

DEFINICIÓN DE UN CENTRO DE CÁNCER

El término *Centro de Cáncer* adolece de una definición «fija». En algunos países como en los Estados Unidos existe un conjunto de Centros de Cáncer desarrollados con designación oficial desde el Instituto Nacional del Cáncer; sin embargo, parte de la designación se utiliza para describirlos en la discusión de las metas y funciones de Centros de Cáncer. La designación del Instituto de Cáncer se basa en esfuerzos para reducir la morbilidad y mortalidad por cáncer. Este no incluye de forma única proveer al Estado del arte del tratamiento, sino también de la investigación para la producción de nuevos conocimientos sobre la naturaleza básica del cáncer respecto a los nuevos y más efectivos acercamientos en la preventión, diagnóstico y terapéutica del cáncer.

La descripción oficial reconocida para los Centros de Cáncer refiere lo siguiente: «Los sitios donde principalmente se otorga los avances médicos a los pacientes y sus familias y los principales profesionales en cuidados para la salud».

Centro de Cáncer se refiere a instituciones únicas que se especializan sobre todo y principalmente en el diagnóstico y tratamiento de cáncer, en algunas ocasiones pueden formar un consorcio de cooperación con un programa integrado para neoplasias malignas.

Los Centros de Cáncer en otros países pueden enfatizar investigación básica, poseen los cuidados de infraestructura para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención. Podrán ser pioneros en nuevos tratamientos, el establecimiento del estado del arte en la terapia y otros aspectos del control del Cáncer y actuar a su vez como centro de referencia en el país.

CENTRO DE CÁNCER DE EXCELENCIA¹

Un excelente centro oncológico es un recurso local, regional y nacional, que tiene un impacto que va más allá de sus propios muros en comunidades a las que sirve directamente y por el conocimiento generalizable que crea en el mundo en general.

Criterios, requisitos²

Capacidad para integrar diversos enfoques de investigación sobre el cáncer. Los criterios incluyen:

1. Fuerte investigación de laboratorio básica en campos como biología, inmunología y genética molecular.
2. La capacidad de convertir los resultados de la investigación en práctica clínica.
3. Un registro de estudios de investigación clínica innovadores en la comunidad atendida por el centro.
4. Realización de ensayos clínicos de alta prioridad para terapias de vanguardia.
5. Sólidos programas de investigación en prevención y control del cáncer.
6. Formación investigadora y educación continua para profesionales de la salud.
7. Una amplia gama de servicios de información sobre el cáncer para pacientes, profesionales y la comunidad.
8. Compromiso con los servicios comunitarios y la divulgación relacionada con la prevención y el control del cáncer.

¿Qué es un centro oncológico integral?

Para obtener una designación «integral» (la clasificación más alta otorgada por el Instituto Nacional del Cáncer), un centro debe cumplir con criterios específicos:

1. Fuerte investigación básica de laboratorio y clínica sobre el cáncer y la investigación traslacional que forma el puente entre ellos.
2. Tratamientos innovadores contra el cáncer que incluyen ensayos clínicos.
3. Programas de prevención y control del cáncer.
4. Formación y educación de los profesionales de la salud.
5. Servicios de información sobre el cáncer.
6. Difusión y educación comunitaria.

La importancia de un Centro de Cáncer

La carga del cáncer:

1. Incidencia del cáncer en aumento/mayor expectativa de vida.
2. Prevalencia mayor/eficacia de tratamientos.
3. Diagnóstico más temprano/avances en tecnología.
4. Mayor supervivencia en 50 años.
5. Aumento en 40% para 2030.
6. Tercera causa de mortalidad en México.
7. Del total de ingresos al Hospital ABC-40% por cáncer.
8. Desafío, reto en el aumento progresivo, exige respuesta planificada.

Bases científicas centro de atención al paciente de cáncer:

1. Inminente creación de un Programa Universitario Académico.
2. Basado en pilares: cirugía, radioterapia, terapia sistémica.
3. Quimioterapia mejor conocimiento, menor toxicidad.
4. Promesa última década: tratamientos dirigidos e inmunoterapia.
5. Incorporación de la medicina de precisión, inteligencia artificial, caracterización molecular y genética del tumor, tratamiento individualizado.

Curso Universitario de Subespecialización Médica en Oncología Médica del Centro de Cáncer

Está integrado por:

1. Nueve residentes, tres egresados por año.
2. Dos profesores ante la UNAM, > 30 especialistas participantes como profesores invitados.
3. Seminario de Atención Médica.
4. Seminario de Investigación.
5. Curso de Biología Molecular.
6. Seminario de Tesis.
7. Seminarios de apoyo y casos problema.
8. Sesión General de Oncología Médica.
9. Sesiones Monográficas.
10. Seminarios para enfermería.
11. Aprobación de 100% por el PUEM (Programa Único de Especializaciones Médicas).
12. Aprobación Consejo Nacional de Oncología Médica en los últimos cinco años.

13. Presencia nacional e internacional en eventos médicos académicos.
14. Publicaciones y carteles.

Funciones Centro de Cáncer

Las funciones centrales que se han creado en el Centro de Cáncer ABC son las siguientes:

1. Cuidados del paciente: incluyen los servicios de oncología médica, radioterapia cirugía, imagen, e imagen molecular, patología, servicio psicosocial, terapia paliativa y servicios de apoyo, central de mezclas e infusiones.
2. Entrenamiento en todas las funciones disponibles para el Centro de Cáncer de acuerdo a las necesidades y capacidades de la institución y del país.
3. Investigación enfocada a cuestiones clínicas de importancia local y particular.
4. Detección del cáncer y programas de prevención.
5. Extensión comunitaria, que incluye educación, programas de prevención y cuidados paliativos de la comunidad.
6. Vigilancia y monitoreo de factores de riesgo relevantes y datos específicos de cáncer consistentes con programas nacionales.
7. Comunicación y tecnología de la información, con propósitos de conexiones con el país, así como en forma internacional.

Para esto, el Centro de Cáncer ABC cuenta con el departamento de oncología médica, que provee cuidado clínico y conduce la investigación transformativa básica.¹

CENTRO ONCOLÓGICO INTEGRAL³

La mayoría de los países y numerosas organizaciones globales y locales están abordando los desafíos del cáncer incluido el desarrollo de programas nacionales integrales de control del cáncer, diseñados para reducir el número de casos y muertes por cáncer y mejorar la calidad de vida de los pacientes a través de

estrategias basadas en evidencia para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y paliación. Un programa nacional de control del cáncer aborda las funciones y la entrega de varios componentes en el control del cáncer.

Componentes del sistema de cáncer

La Organización Mundial de la Salud OMS recomienda que todas las naciones tengan un plan de control del cáncer que incluya estos componentes: prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, supervivencia y cuidados paliativos al final de la vida (*Figura 1*).

Departamento de Oncología Médica

El Departamento de Oncología Médica provee atención clínica compasionada a pacientes con Cáncer, conduce investigación clínica, básica, transformativa, traslacional y aporta educación de punta, entrenamiento y tutorial en Oncología Médica.

Sigue el concepto de división clínica e incluye hospitalización, quimioterapia ambulatoria y la consulta particular en el peldaño de la investigación traslacional. Tiene como fundamento el manejo multidisciplinario bajo guías internacionales de tratamiento. Se presentan y discuten casos «*Tumor Board*», así como reuniones colegiadas internacionales de medicina de precisión para arribar en el mejor manejo, un tratamiento individualizado siempre en apego a los dictados de normas internacionales.

Central de mezclas

En la central de mezclas bajo la dirección de la Farmacobióloga Sandra Palacios, antes de la creación del Centro de Cáncer, ya se atendía a un importante número de pacientes de la especialidad de oncología y hematología en el Centro Médico ABC.

El Servicio de Farmacia del Centro Médico ABC es pionero en la dispensación de mezclas estériles de medicamentos, su existencia data desde 1990.

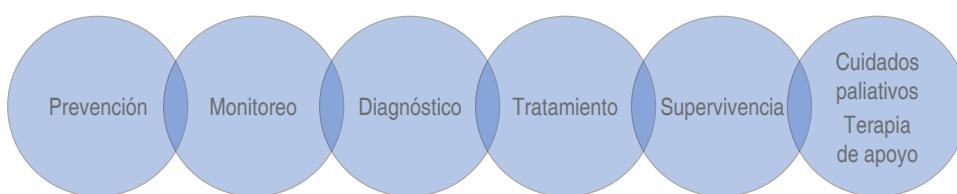


Figura 1:

Recomendación de la Organización Mundial de la Salud a todas las naciones tener Plan de Control de Cáncer

Plan de Control de Cáncer.

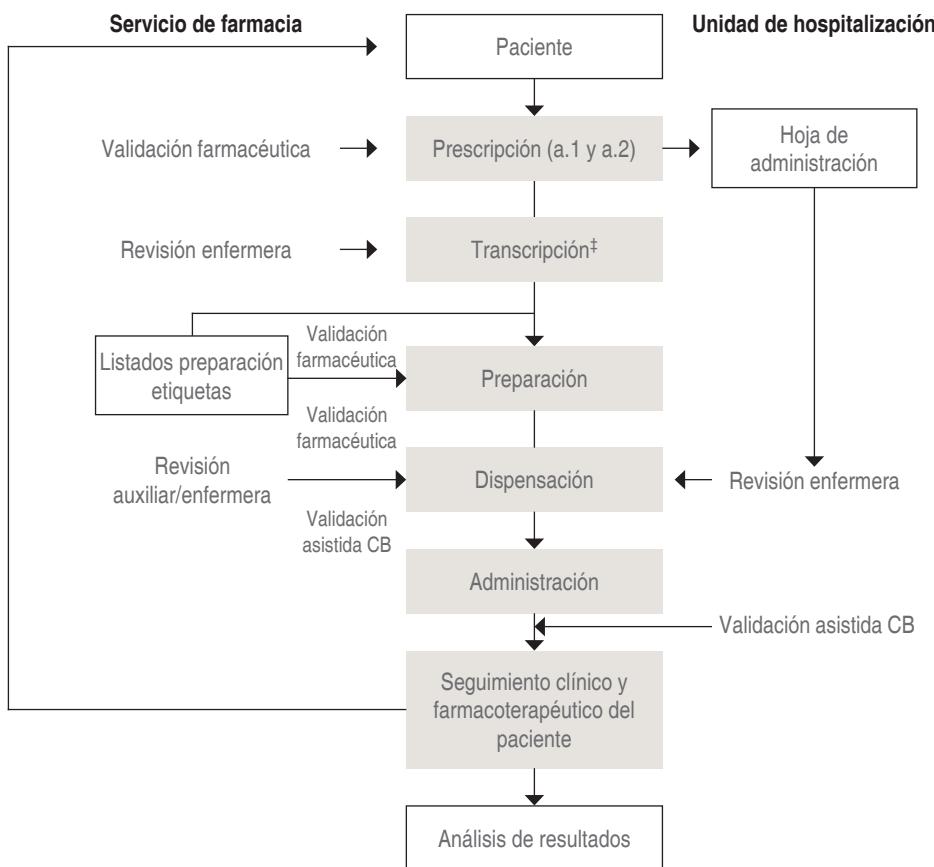


Figura 2:

Proceso farmacoterapéutico.
a.1) Prescripción manual.

a.2) Prescripción electrónica;

[‡] Se obvia en la prescripción electrónica.
CB = Código de barras.

La labor de un centro de mezclas es realizar la dispensación de las mezclas estériles, para el apoyo al nuevo centro de quimioterapia ambulatoria del Centro de Cáncer se consideró la creación de un cuarto adicional exclusivo para la preparación de las mezclas de agentes citotóxicos, equipado con un gabinete de seguridad biológica que proporcionara un ambiente seguro para el personal y su respectiva antesala.

Sin embargo, además de contar con la capacidad instalada, había que insistir en la formación del personal y contar con los recursos informáticos,⁴ además de estandarizar las soluciones en las que se debe preparar cada fármaco para asegurar compatibilidad y obtener estabilidad de los fármacos antineoplásicos y de soporte.

Se seleccionó la herramienta que aún se continúa utilizando en España y otros países de Iberoamérica,⁵ la cual funciona con el modelo de estandarización propuesto por autores españoles para evitar y prevenir errores de medicación en el proceso farmacoterapéutico colaborativo⁶ actualmente aplicado en instituciones nacionales (Figura 2). Realiza cálculos

automáticos para evitar errores de medicación y retrasos en el total de las prescripciones hacia finales de 2013 y 100% en 2014 para el centro de quimioterapia ambulatoria.

Con apoyo del patronato del Hospital ABC y del equipo multidisciplinario, se obtuvo la primera licencia sanitaria a fines de 2014 para un centro de mezclas oncológicas en un hospital privado.

RESULTADOS

Una vez confirmados los tratamientos mediante esta sistematización, los resultados se reflejaron en los tiempos de disponibilidad (Figura 3). En la actualidad se conserva de manera sostenida desde la confirmación del tratamiento a su disponibilidad el promedio entre 37-40 minutos.

En su historial, la Central de Mezclas del Centro de Cáncer ha preparado desde enero de 2014 hasta 16 de marzo 2020 52,816 preparaciones para el Servicio de Quimioterapia ambulatoria, 82% de éstas corresponden a tratamiento antineoplásico y que a su vez corresponden a 47% de las preparaciones totales

(n = 111,610), ya que se suman el Servicio de hospitalización, Oncopediatría, Unidad de Trasplantes y Centro de Infusión Santa Fe.

Los pacientes y prescripciones para los tratamientos antineoplásicos y de soporte dispensados por la central de mezclas del Centro de Cáncer se han mantenido de manera constante como se observa en la *Figura 4*.

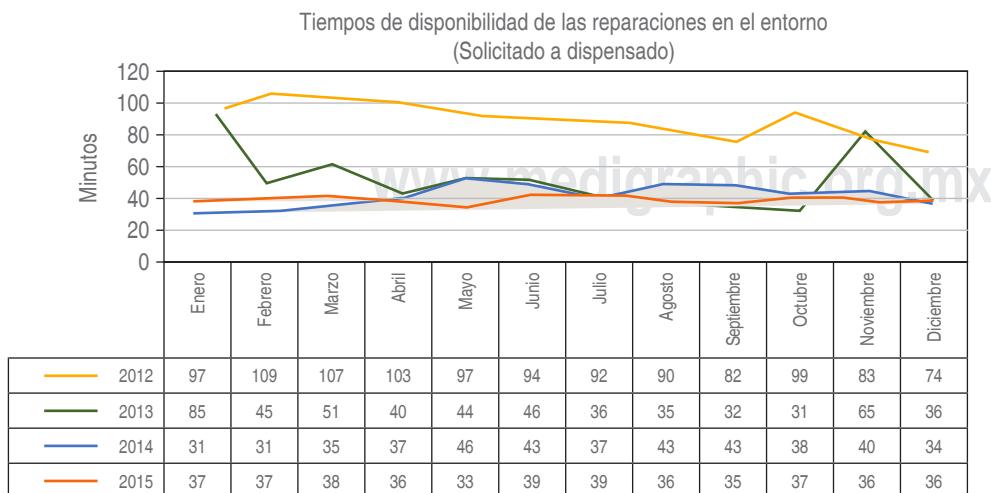
De las preparaciones realizadas para el Centro de Cáncer, en el periodo enero 2014 a marzo 2020, la central de mezclas ha atendido 2,715 pacientes con diagnósticos oncológico-hematológicos, esto representa 76% del total, 24% restante corresponde a diversos diagnósticos: anemia ferropriva, enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas.

Los principales diagnósticos oncológicos son: cáncer de mama 33.6%, cáncer de ovario 7.3%, cáncer colorrectal 7.1%, linfomas 6.7%, cáncer de pulmón 6.2%, páncreas 5.2% (*Figura 5*).

Es importante mencionar la presencia de la unidad de calidad, la cual realiza la verificación de la prescripción médica y lleva a cabo actividades de farmacovigilancia. El responsable sanitario es vigilante de que se efectúen cada uno de los procedimientos normalizados de operación y bajo Manual de Calidad; entre otras funciones principales, debe ser los «ojos de Cofepris» en la central de mezclas.

La central de mezclas del Centro de Cáncer tiene como retos y metas en su perspectiva:

1. Implantar control electrónico asistido por lector de código de barras, para completar proceso farmacoterapéutico y control de calidad cuantitativo de las preparaciones mediante control gravimétrico y cualitativo.



2. Farmacovigilancia activa en conjunto con los miembros del equipo de salud, del paciente y familiares
3. Participar en la educación al paciente que recibirá tratamiento antineoplásico por primera vez, «un paciente informado participa activamente en su propia seguridad».

En la central de mezclas del Centro de Cáncer aprendimos la importancia del Trabajo en equipo, la enseñanza enmarca la vocación de este servicio farmacéutico: colabora en el diplomado de enfermería, participa en reuniones de formación para médicos residentes de oncología médica desde el 2013 con aspectos prácticos de la terapia antineoplásica.

La investigación en el centro

La investigación traslacional persigue la mejor atención al paciente y adelantos en tratamientos para el cáncer, como respuesta a esta imperiosa necesidad, se crea el Departamento de Biología Molecular dentro del Servicio de Patología del Hospital ABC, bajo la asesoría de investigadores del Instituto de Ciencias Biomédicas de la UNAM se promueve la incorporación del Dr. Alejandro Zentella como biólogo molecular para integrar el Servicio de Biología molecular del Centro de Cáncer, quien promueve introducir a los residentes en la cátedra de biología molecular y paralelamente estimular la generación de trabajos y estudios de investigación y en alianza con el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas «Salvador Zubirán» y el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, como origen de ello se crea la primera línea de investigación con la tesis de maes-

Figura 3:

Gráfico del tiempo promedio de dispensación.

Gráfico del tiempo promedio de dispensación en 2012 fue de 93 ± 10.4 minutos, en 2013 de 45.5 ± 15.6 minutos, en 2014 de 38 ± 4.93 minutos y en 2015 de 37 ± 1.68 minutos. Elaboración propia con base de datos Central de Mezclas del Centro Médico ABC y sistema Farmis-Oncofarm¹⁸ a partir de 2014.

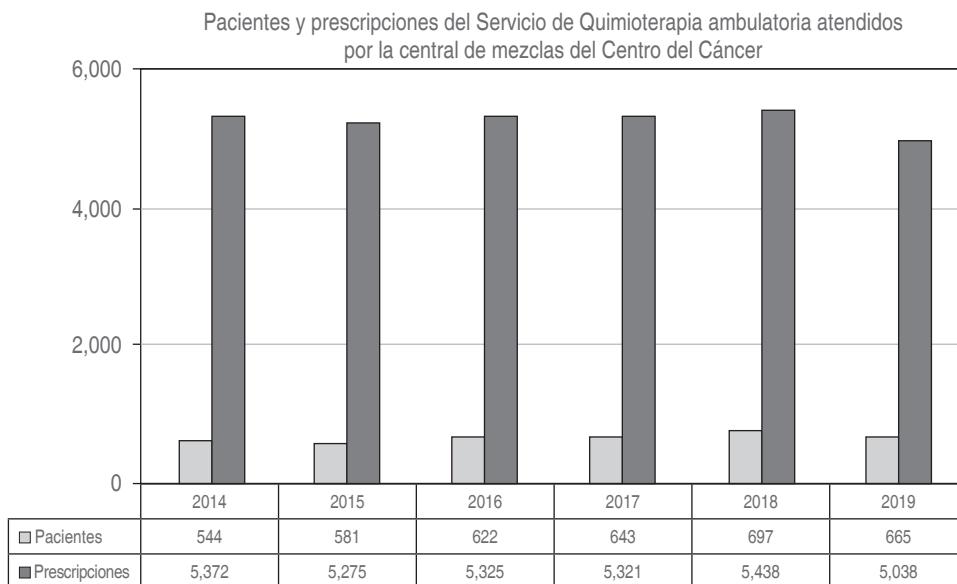
**Figura 4:**

Gráfico que muestra el volumen de pacientes y prescripciones totales generadas en el sistema de prescripción electrónica Farmis-Oncofarm®.¹⁸

tría de la Universidad Anáhuac de la entonces residente en medicina interna Daniela Shveid Gerson bajo el título de Cultivo Celular en Pacientes obesas y no obesas con cáncer de mama luminal A. De dicho principio han surgido varias líneas de investigación originales, con las que el centro ha participado en diferentes foros nacionales e internacionales, así como publicaciones de revistas de alto impacto. Una de las importantes adquisiciones para complementar el proyecto de la investigación traslacional en cáncer en enero de 2020 ha sido la apertura del laboratorio de investigación traslacional para poder hacer los propios cultivos celulares, bajo la guía del Dr. Zentella y la participación de todos los residentes con la mira de lograr cultivos celulares desde su inicio, con aspiraciones futuras de lograr cultivar tejidos y en algún momento el poder alcanzar secuenciación de nueva generación.

Programa integral de Investigación del Centro de Cáncer

A cargo del biólogo molecular Alejandro Zentella.

El 29 de enero de 2020 se inauguró el laboratorio de investigación, que cuenta con instalaciones y equipamiento para realizar el análisis bioquímico de proteínas, así como para el cultivo de células y el estudio de sus características biológicas.

Este laboratorio depende de la dirección de investigación y cuenta con la colaboración del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas «Salvador Zubirán», así como del Instituto de Investigaciones

Biomédicas de la UNAM. Esta unidad complementa al laboratorio de biología molecular dedicado al estudio de ácidos nucleicos.

Vivimos un momento histórico en el que la investigación biomédica impacta en la medicina como nunca antes. Los avances en el conocimiento de las estructuras básicas de las células y sus funciones en la fisiología celular han llevado a un mejor entendimiento de las bases moleculares y genéticas de trastornos como la diabetes, cáncer o el Alzheimer. Otras enfermedades aún carecen de una comprensión equivalente como la hipertensión o la demencia. Sin importar nuestro nivel de comprensión, hoy entendemos la enfermedad como el resultado de la interacción entre versiones particulares de las proteínas codificadas en nuestros genes, el medio ambiente y nuestro estilo de vida.

La posibilidad de analizar el genoma y el comportamiento de células derivadas de un paciente particular han desarrollado los conceptos de medicina personalizada y, más aún, el de medicina de precisión. Algunas preguntas no las puede resolver el estudio de las secuencias de DNA, en este caso la posibilidad de cultivar células de los pacientes permite hacer comparaciones funcionales bajo condiciones controladas. Así iniciamos un protocolo comparando el comportamiento biológico de células de cáncer de mama luminal A derivadas de una paciente eutrófica o de una con obesidad, encontrando diferencias en su potencial de proliferación, motilidad y capacidad tumorigénica. Ahora se puede sistematizar este estudio para evaluar si estas diferencias entre estas dos

pacientes pueden generalizarse, lo que abonaría a un pronóstico y seguimiento personalizado. Este tipo de estudios comunes en oncología traslacional pueden extenderse a otras áreas de la medicina.

Teniendo la posibilidad de establecer cultivos de células tumorales, hemos empleado derrames pleurales o líquido de ascitis malignos en pacientes con más de tres recurrencias, estos cultivos han permitido montar un ensayo de antíquimiograma que genera resultados en dos semanas y permite apoyar al oncólogo en la elección de la quimioterapia más efectiva.

A futuro nos proponemos establecer cultivos primarios derivados del tumor sólido, empleando sistemas de disgregación enzimática y mecánica de las células tumorales para cultivarlas y aplicar el mismo protocolo que hemos implementado para el antíquimiograma.

Este mismo protocolo nos dará acceso a las poblaciones de células del sistema inmune que emplearemos para implementar protocolos orientados a la aplicación de inmunoterapia.

Por supuesto que el cultivo de células derivadas de un paciente también ofrece la posibilidad de cultivar células troncales y, con ello, se abre la posibilidad de realizar protocolos de terapia celular en el campo de la medicina regenerativa, en particular las células troncales mesenquimales que se pueden derivar de la médula ósea, de la pulpa dental, del cordón umbilical o del tejido adiposo.

La naturaleza inmunomoduladora de estas células troncales mesenquimales puede emplearse para mitigar y controlar respuestas inflamatorias sistémicas, como las que se presentan en pacientes terminales con COVID-19. Cabe resaltar que la naturaleza de nuestras instalaciones la convierten en uno de los pocos laboratorios de cultivo celular que cumplen con los estándares internacionales para cultivar células humanas con fines de dar terapia celular.

Clínica de cáncer hereditario

Desde 2018 bajo la dirección de la Dra. María Teresa Toussie y asesoría genética de la Dra. Lenny Gallardo.

Con la visión de la participación genética en el origen de las neoplasias y con gran afán de ofrecer a los pacientes una atención integral en su prevención y atención, se crea la clínica de cáncer hereditario.

Se basa en servicios de consulta para personas con antecedentes personales o familiares de cáncer, bajo un enfoque multidisciplinario y de equipo para lograr brindar atención de la más alta calidad.

El Programa de Cáncer Familiar está planeado para ayudar a identificar a las personas con mayor riesgo de cáncer debido a factores hereditarios y ayudarles a comprender este riesgo.

Los aspectos clave del programa son la detección de los casos en riesgo, evaluación, educación y asesoramiento sobre el riesgo de cáncer, realizar prueba molecular de predisposición cuando sea apro-

Distribución de las neoplasias (%) atendidas por Central de Mezclas del Centro de Cáncer
2014-16 de marzo 2020 al Servicio Quimioterapia Ambulatoria

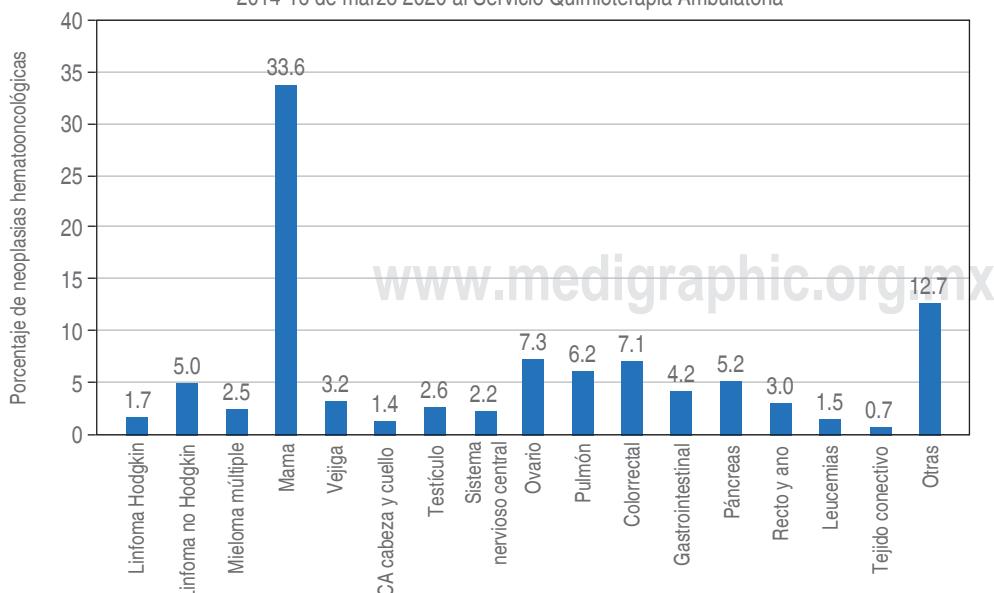


Figura 5:

Distribución de los diagnósticos atendidos por la Central de Mezclas del Centro de Cáncer en la Unidad de Quimioterapia Ambulatoria.

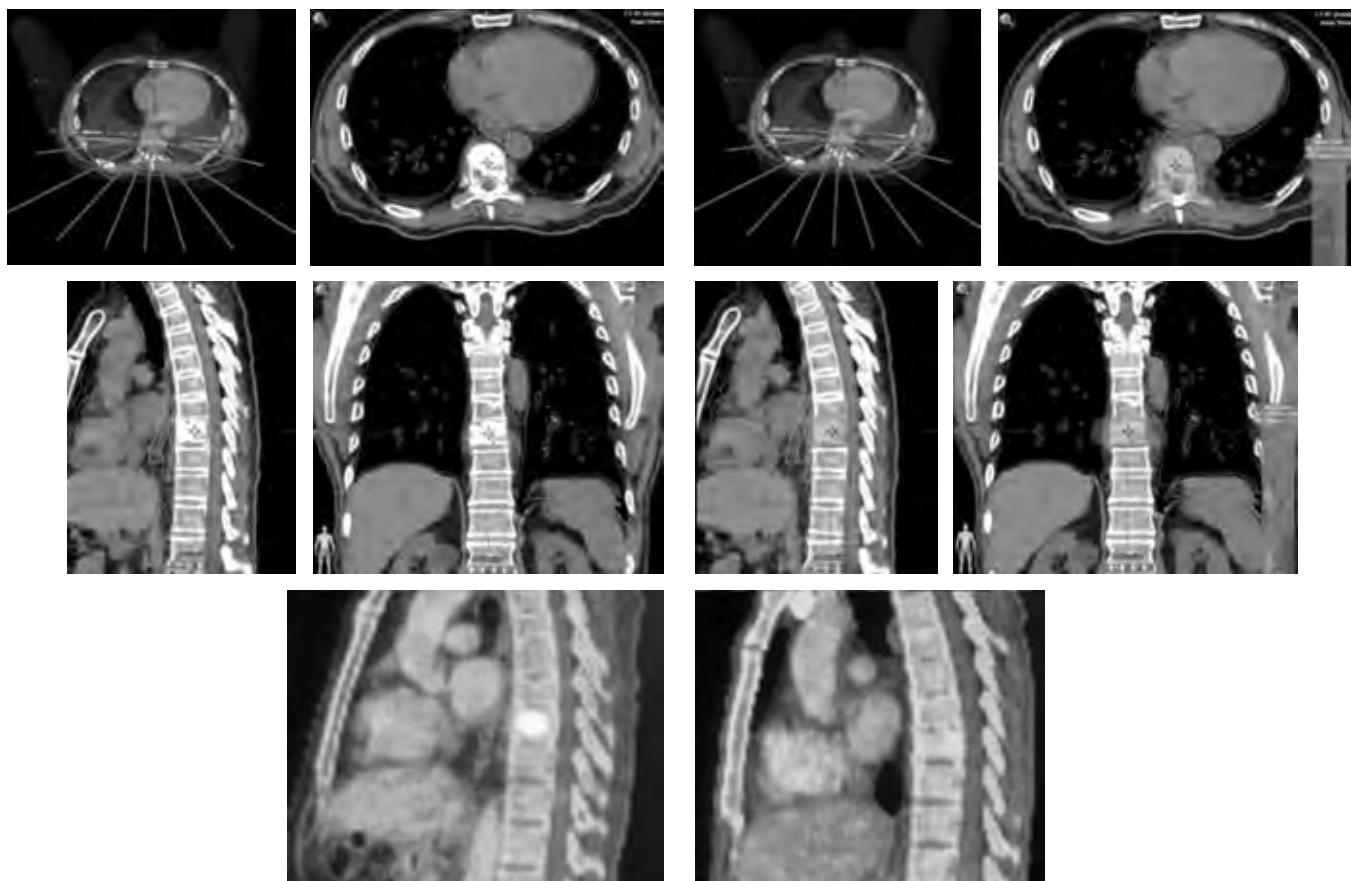


Figura 6: Paciente con metástasis espinal en T9 tratado con radiocirugía en dosis única. Se muestra la tomografía con y sin curvas de isodosis y el PET pre- y postradiocirugía izquierda y derecha respectivamente.

piado y después de esta evaluación inicial proponer planes personalizados enfocados en detección eficaz y opciones de prevención como terapias reductoras de riesgo.

Utiliza la información más actualizada sobre cáncer hereditario para la evaluación previa como para la decisión de intervenciones, que pueden ir desde un seguimiento intensivo hasta la propuesta de terapias reductoras de riesgo.

El objetivo principal es brindar atención individualizada. Los miembros del equipo son médicos genetistas con formación especializada en análisis de riesgo para cáncer hereditario, además de especialistas en biología molecular y medicina genómica.

Tratamientos para el cáncer,
más allá de la quimioterapia⁷

Tratamiento personalizado: cada día conocemos más y mejor los mecanismos moleculares que conducen

a la inducción y posterior desarrollo del cáncer, así como a las moléculas que están implicadas en este proceso. La medicina personalizada, también llamada medicina de precisión, trata de anular la actividad de estas moléculas, con lo que se impide el desarrollo del tumor. En realidad, lo que se busca es administrar el fármaco adecuado a la dosis precisa al paciente concreto, para ello, es fundamental conocer el estado mutacional de su tumor.

La medicina ultrapersonalizada consiste en adaptar el tratamiento correcto a las características individuales de cada persona. La nueva «ultrapersonalización» suma a la ecuación el nombre y apellidos de los tumores por sus alteraciones moleculares, la información acerca del estilo de vida y los hábitos de los pacientes, el género o el origen étnico. Con todos estos datos, se obtiene un retrato más acertado de cada caso y se pueden seleccionar los pacientes que más beneficio pueden obtener de un tratamiento de diseño individual.

Biopsia líquida: por otra parte, a nivel de laboratorio, los avances en biología molecular y genética están cambiando todo el panorama. Las técnicas de secuenciación de genes y la biopsia líquida están permitiendo la identificación de alteraciones moleculares responsables de que los tumores nazcan, crezcan y se diseminen, constituyendo además dianas terapéuticas para nuevos fármacos dirigidos; estos fármacos son, en general, más eficaces y menos tóxicos, en el concepto de la oncología personalizada.

El término *biopsia líquida* hace referencia a que con un simple análisis de sangre se podrá detectar si existen células tumorales circulantes en la sangre, las alteraciones moleculares que presenta el paciente, medido a través del DNA circulante ctDNA, o vesículas como los exosomas. La técnica podría revolucionar el diagnóstico precoz y el tratamiento del cáncer, así como poner fin a las dolorosas e incómodas biopsias para analizar el tumor; lo cual permite la posibilidad de realizar biopsias líquidas en forma periódica que faciliten la evaluación del estado de la enfermedad, así como elección del mejor tratamiento en cada momento.

Unidad de medicina de precisión en oncología

Bajo la dirección de la Dra. Ruby Delgado reconocida Patóloga emigrada del Hospital Memorial de Nueva York (*Memorial Sloan Kettering Hospital*).

Los retos que surgen a partir de la *oncología basada en la genómica* han hecho necesaria la creación de una nueva disciplina en la oncología: *Precision Oncology Decision Support* o Sistemas de Apoyo para la Oncología de Precisión.

La Unidad de Medicina de Precisión en Oncología, entre otras tareas, desarrolla esta nueva disciplina en el Centro de Cáncer ABC (CCABC). Persigue apoyar y formalizar la implementación de la oncogenómica en el CCABC, y profundizar la experiencia en la misma.

plina en el Centro de Cáncer ABC (CCABC). Persigue apoyar y formalizar la implementación de la oncogenómica en el CCABC, y profundizar la experiencia en la misma.

Se han fortalecido alianzas con las principales compañías genómicas de secuenciación de nueva generación: *Foundation Medicine*, *CARIS*, *Guardant Health*, entre otras. A su vez, se han logrado interacciones directas con sus propios expertos, como ejemplo, a través del *Molecular Tumor Board* bimestral que se lleva a cabo con estricta periodicidad y adherencia de médicos de base y residentes entre el CCABC, y *Foundation Medicine*, que orienta hacia los hallazgos genómicos, el posible manejo conductual y los protocolos internacionales prevalentes al respecto.

A la vez, se están buscando pruebas innovadoras basadas en el DNA circulante que faciliten el monitoreo molecular tumor-específico y el micromanejo dinámico y predictivo del cáncer, así como pruebas basadas en el DNA germinal, para intensificar la detección del cáncer hereditario por una parte, y para refinar el tratamiento oncológico personalizado mediante la farmacogenética.

También se ha iniciado la recolección y estructuración de los resultados de las pruebas de perfil molecular tumoral, permitiendo descubrir el paisaje mutacional de los distintos tipos de tumores tratados en el CCABC, para contribuir a la ayuda en concretar el *Real World Data* y para armar el *Real World Evidence* de la oncología de precisión en el CCABC.

Y más allá de la oncogenómica, se delinean proyectos innovadores que conciben a la oncología de precisión como la caracterización y análisis multidimensional del cáncer, es decir, la ciencia de los datos del cáncer *Cancer Data Science*.

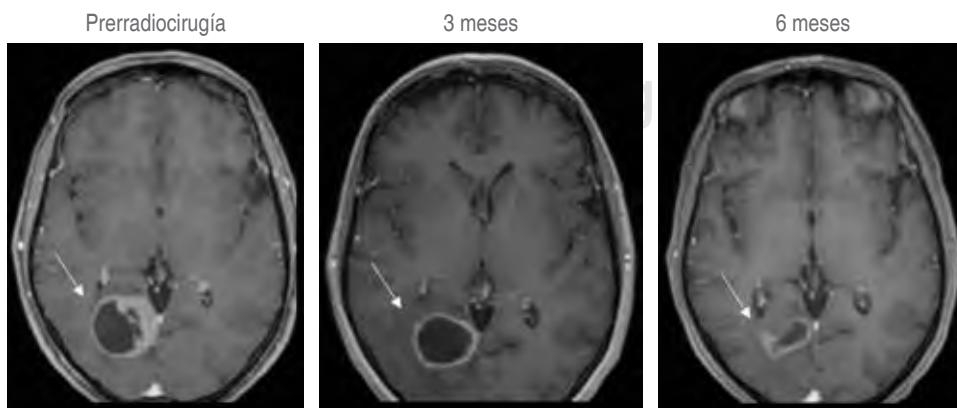


Figura 7:

Paciente femenino con adenocarcinoma de pulmón con tres metástasis tratadas con radiocirugía en dosis única. En la imagen se observa una resonancia magnética de cráneo en corte axial SPGR con contraste antes del tratamiento, a los tres y seis meses.

Servicios que integran el Centro Médico ABC

Un peldaño importante es el Servicio de Radioterapia a cargo de la Dra. Dolores de la Mata que además de la participación central de asistencia cubre actividad académica y significativa.

1. Centro de capacitación de físicos médicos.
2. Cursos anuales nacionales e internacionales de radioterapia y radiocirugía.
3. Proyectos de investigación.
4. Participación en congresos nacionales e internacionales (SOMERA, ESTRO, ASTRO).
5. Sesiones semanales con residentes.
6. Residentes de radioterapia, ocho a 12 por año, y residentes de oncología médica del Centro Médico ABC.
7. Sesiones desde hace más de 10 años con el Houston Methodist.
8. Sesiones internas ABC entre pares, incluyen todos los casos clínicos tratados de radioterapia a 10 años de desarrollo.
9. Sesiones con diversos servicios de la institución, neurología, hematología, pediatría y otros.

Unidad de radioneurocirugía

Bajo la dirección del Dr. Sergio Moreno Jiménez.

La neurocirugía estereotáctica y la radioterapia se combinaron para desarrollar la radiocirugía, la cual consiste en la administración precisa de radiación ionizante. El primero en describir este procedimiento en 1951 fue el Prof. Lars Leksell, neurocirujano sueco. Los primeros intentos se realizaron con un sistema de estereotaxia desarrollado por Leksell y adaptando un equipo de ortovoltaje. Sin embargo, posteriormente utilizaron fuentes de Cobalto 60, lo que permitió el nacimiento del primer equipo dedicado para radiocirugía llamado Gamma Knife. A partir de ese momento, la radiocirugía ha continuado avanzando y mejorando, logrando dar tratamientos en la actualidad con rayos gamma, rayos X de alta energía o partículas pesadas.⁸

La radiocirugía es un procedimiento que requiere imágenes de alta definición para visualización del blanco a radiar, un sistema de referencias tridimensional con fines de localización, planeación y tratamiento, un sistema de planeación para realizar y optimizar el plan de tratamiento, un equipo dedicado a radiocirugía que permita tener una precisión submilimétrica bajo condiciones clínicas, y un equipo adecuado de protección, además de un equipo multidisci-

plinario conformado por neurocirujanos, radiooncólogos y físicos médicos entrenados en radiocirugía.⁹

En México existen hospitales públicos y privados que realizan radiocirugía con muy buenos resultados;¹⁰ sin embargo, el Centro Médico ABC fue el primero en iniciar un programa de radiocirugía extracraneal incluyendo columna, pero también otros órganos como pulmón, hígado y próstata, entre otros (*Figura 6*).

Después de un largo esfuerzo conjunto entre el Centro Neurológico y el Centro de Cáncer del Centro Médico ABC, se logró adquirir un equipo de última generación para dar tratamientos con radiocirugía tanto craneal como extracraneal. El equipo es un acelerador lineal de 6 MV Novalis Tx-Varian (Brainlab, GmbH Germany) con sistema de colimación micromultihojas y de conos. Se logró conjuntar un equipo multidisciplinario conformado por físicos médicos, radiooncólogos y neurocirujanos, todos con una formación sólida en el campo de la radiocirugía y con experiencia previa.

El primer tratamiento se realizó el 12 de noviembre del 2012 a una paciente con una metástasis cerebral por cáncer de mama con un buen control de la enfermedad local.

Desde el inicio de su funcionamiento y hasta el 28 de junio de 2019 se habían tratado un total de 867 casos. De éstos, 451 (52%) fueron tratados con radioterapia, 286 (33%) con radiocirugía craneal y 130 (15%) con radiocirugía extracraneal; cada año hemos logrado tener un mayor número de tratamientos. Las patologías más frecuentemente atendidas fueron: neoplasias 820 (95%), vascular 37 (4%) y funcional nueve (1%). De la patología neoplásica 689 (80%) fueron malignos y 131 (15%) benignos considerando el total de tratamientos. En la *Figura 7* se observan ejemplos de pacientes tratados en la Unidad de Radiocirugía del Centro Médico ABC.

La Clínica de Radiocirugía trabaja de una forma multidisciplinaria y colegiada, de tal manera que todos los casos son presentados en una sesión para tomar la mejor decisión posible.

Atención personalizada para pacientes oncológicos
Clínica Calidad de Vida bajo la dirección de Lic. Isabel Aloi.

Se caracteriza por ser un modelo de atención integral para pacientes con cáncer, con especialistas en distintas disciplinas terapéuticas. Se brinda una atención personalizada para el paciente oncológico y sus familiares, que permita desarrollar una mejor calidad de vida, y cubren diversos aspectos de manera integral.

1. Fisioterapia oncológica: la fisioterapia aplicada cumple con una función complementaria a todos los tratamientos médico-quirúrgicos, con la finalidad de que el paciente recupere su funcionalidad y calidad de vida, además previene futuras complicaciones.
2. Nutrición: educar y concientizar a los pacientes sobre los beneficios de llevar una buena alimentación para hacer frente a las secuelas de cáncer y sus tratamientos.
3. Salud emocional oncológica: el estrés físico y emocional que el diagnóstico de cáncer genera en el paciente y en sus familiares puede aminorarse y aprender a gestionarlo a través de la psicoterapia, logrando equilibrio en sus emociones y bienestar personal; el manejo de las emociones y temores después del diagnóstico es básico en el curso del tratamiento y del seguimiento.
4. Oncoimagen: enfrentarse al cáncer es un proceso muy difícil, varios escenarios se pierden en el camino, algunos que golpean más allá de la salud. La oncoimagen es gran aliada para la recuperación de pacientes oncológicos, fortalece la autoestima, proyecta seguridad para mejorar el desenvolvimiento personal y logra mejorar la convivencia en el entorno familiar, social y laboral.

GRUPO DE APOYO A PACIENTES DE CÁNCER Y SUS FAMILIARES

«Círculo de ganadores»
Bajo la dirección de la Arq. Miriam Fastag.

Círculo de Ganadores se fundó en junio de 2000 por iniciativa de Mario Fastag, un paciente de cáncer y su esposa Miriam, apoyados por un grupo de Damas Voluntarias del Centro Médico ABC. Inició en busca de un grupo de apoyo en México en donde los enfermos de cáncer y sus familiares pudieran encontrar apoyo emocional, lograr enfrentar los retos que planteaba el cáncer, así como compartir experiencias con otras personas, vivencias que habían tenido y deseaban extender de los grupos de apoyo a los que asistieron durante su tratamiento en el extranjero.

Los fundadores recurrieron al *American Cancer Society* para recibir asesoría e iniciar el proyecto. El hospital autorizó el funcionamiento del grupo, apoyado por médicos que creían en dicha iniciativa, se utilizó la Biblioteca de las Damas voluntarias para las reuniones, al inaugurar el edificio del Centro de Cáncer, el grupo fue reinstalado. Las sesiones se llevan a cabo en forma bisemanal de forma gratuita

con apertura a pacientes de todas las instituciones, para todo tipo de cáncer.

Las reuniones son escenarios variados, se enfocan en ayuda mutua, o se imparten pláticas con médicos y especialistas invitados, un taller para el bienestar de los asistentes, en ocasiones talleres de teatro, escritura, fotografía, arte y baile, también se han realizado excursiones y visitas culturales.

Como complemento se presenta una sesión de meditación previa a cada una de las reuniones, se ofrecen clases de yoga. Dos veces al año, Círculo de Ganadores hace una fiesta para diversión y esparcimiento de los asistentes y sus invitados.

En 2010, al celebrar el X Aniversario de su fundación, se publicó un libro conmemorativo titulado «Cuando nuestra vida cambia...», con 32 testimonios de pacientes y familiares.

En 2021, Círculo de Ganadores celebrará el XXI Aniversario de su inicio, donde se presentará una pieza llamada arte-objeto, en este proyecto participaron 40 personas, para ello, se impartieron tres talleres de arte dirigidos a participar y compartir experiencias para superar miedos, enojos y aceptar sentimientos.

Recibir apoyo de pacientes y familiares favorece el sentirse comprendidos por otros en situación similar, esto ayuda a enfrentar con actitud positiva los retos de la enfermedad, adquirir mayor responsabilidad frente a los tratamientos, ser paciente comprometido y activo en el cuidado de su salud y mirar cómo otros pueden superar el cáncer.

Al final los pacientes aprenden a retomar el control de su vida después del diagnóstico y de la etapa de los tratamientos y con orgullo se convierten en sobrevivientes.

Cuidados paliativos
Bajo la dirección de la Dra. Margarita Araujo.

Durante los últimos 10 años, se ha observado una prolongación de la vida con diferentes tratamientos cada vez mejor tolerados y con menos efectos secundarios, con curación o recurrencias controladas, que hacen ver a la enfermedad oncológica como un padecimiento crónico.

El marco normativo que rige el desarrollo de políticas de salud, basadas en los derechos humanos, incluye los cuidados paliativos como herramienta para afrontar la experiencia personal y social en el manejo de los padecimientos crónicos, que avanzarán hasta el final de la vida. El desafío, consiste en proporcionar confort a pacientes y familiares, siempre vulnerables por un alto nivel de sufrimiento

debido a los diferentes síntomas provocados tanto por la evolución de la enfermedad como por los tratamientos. Estos malestares físicos, emocionales y espirituales deben atenderse a lo largo de todo el proceso de la enfermedad hasta que, de manera lamentable, se encuentren fuera de tratamiento oncológico.

Todo padecimiento agobia al paciente y su circunstancia, para ello debemos evaluarlo, al cuidador principal, familia nuclear y al grupo social. En todos los casos se documenta la evaluación con pronóstico y funcionalidad, planificar para organizar su manejo y proyectar alternativas, implementar el tratamiento para control de síntomas y anticipar control de otros posibles eventos, la integración permite ajustarse a la condición socioeconómica y cultural. Durante este acompañamiento se requiere centrar los problemas frecuentes antes de convertirse en dilemas éticos, como en el caso de la aceptación y afrontamiento del diagnóstico y del pronóstico con respecto a la Autonomía y Beneficencia del paciente, o en la posible decisión de la limitación de tratamientos.

Los opioides, indispensables en el manejo de los pacientes con cáncer, se han aplicado a pesar de la crisis mundial en su contra. También se ha logrado la aceptación de la voluntad anticipada y la sedación paliativa, su aplicación es causa de debate social, clínico y legal, pero ha permitido el respeto a la autonomía de los pacientes y el respeto de valores y principios bioéticos.

Dadas las condiciones del Centro de Cáncer del Hospital ABC, la visión de este servicio es hacer posible continuar enseñanza y experiencia, dar a conocer los cuidados paliativos y adecuar el esfuerzo terapéutico para otorgar una atención de excelencia. Proporcionar una atención continua desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el final.

En adición y paralelo a ello, la algología es parte básica integral de un Centro de Cáncer, la existencia de la importante clínica del dolor bajo la vigilancia continua encabezada por el Dr. Jorge Guajardo y un

valioso equipo es un verdadero agregado integral altamente necesario e indispensable.

Metas del Centro de Cáncer ABC¹¹

Utilizar nuestros programas colectivos de investigación básica, clínica, traslacional de última generación para comprender el cáncer a nivel molecular y genómico, catalizar un enfoque integral y multidisciplinario para el erradicar el cáncer a nivel local, nacional y mundial.

1. Avances terapéuticos que modifiquen el paradigma que resultará en una mayor supervivencia y calidad de vida para nuestros pacientes.
2. Ejecutar de forma proactiva estrategias de prevención y control del cáncer para mitigar el aumento de la incidencia y la mortalidad por cáncer que se prevé para el siglo XXI.
3. Capacitar a la próxima generación de líderes en investigación, atención clínica (*Tabla 1*).

Liderazgo en la investigación de alto impacto centrada en el paciente¹²

Dirigir esfuerzo y conocimiento para abordar problemas delicados que preocupan a los pacientes: quimiocebro, neuropatía, fatiga, estado físico funcional, uso de suplementos para mitigar síntomas y los efectos secundarios relacionados con el cáncer y los tratamientos.

Atención especial al desafío que representa la oncogeriatría en manejo del cáncer y los síntomas.

Ayudar a las personas a vivir mejor con cáncer. Los investigadores se centran en los efectos secundarios de la quimioterapia, los factores biológicos como la inflamación que pueden afectar cualquier tipo de tratamiento del cáncer, la reducción de riesgos y las formas innovadoras de controlar los síntomas.

La excelencia en la atención del cáncer no sólo trata de brindar el mejor tratamiento, sino a su vez el ayudar a las personas a vivir una vida rica y plena mientras enfrentan la enfermedad.

Tabla 1: Programas de investigación.

Programa de investigación	Recursos compartidos
<ul style="list-style-type: none"> • Biología del cáncer • Control del cáncer y salud poblacional • Prevención y supervivencia del cáncer • Estudios y proyectos en terapias innovadoras y experimentales 	<ul style="list-style-type: none"> • Manejo bioespécimen • Bioestadística e informática • Farmacología clínica • Optimización y desarrollo de alianzas potenciales • Estudios mutagénicos

Final

Uno de los objetivos importantes que se marcó en El Centro de Cáncer fue el de conseguir la acreditación como parte integral del Hospital ABC respecto a la calidad asistencial que el Centro ofrece a los pacientes, por la *Joint Commission*, Órgano Federal de Acreditación de Hospitales de los Estados Unidos de Norte América, esto supone una forma de demostrar y aprobar la calidad asistencial con vigilancia externa y seguimiento calificado, sus metas en investigación y enseñanza. Además del impulso que representa el continuar con atención y organización estricta en los cuidados de pacientes con cáncer que acuden a la institución.

Como calidad de gestión y atención al paciente en momentos de grandes cambios en el abordaje de cáncer, implica enfrentar retos innovadores con la llegada de nuevos medicamentos para lograr alcanzar mejores resultados con mayor supervivencia, determinar los candidatos adecuados y equilibrar los resultados de tumores que llegan con más fuerza en donde hasta ahora no se presentaban grandes avances.

Desde sus principios, el equipo médico del Centro de Cáncer sustenta un compromiso institucional, continuidad en liderazgo, proyección y desarrollo continuo. Siempre alineados en el avance de la investigación traslacional y la evidencia de investigación colaborativa del cáncer.

Los tratamientos son mucho más precisos y personalizados. Los nuevos conocimientos acerca de las bases moleculares, genéticas y celulares del desarrollo y la progresión del cáncer traen consigo nuevas oportunidades de expandir y mejorar capacidades de prevenir, detectar y tratar esta enfermedad, subrayan día a día la importancia del riesgo y la detección para incidir en un diagnóstico temprano.¹⁵⁻¹⁸

La meta es trabajar en colaboración, científicos y médicos, para generar y aplicar los conocimientos necesarios para lograr que el cáncer sea una enfermedad crónica con el arte integrativo de la oncología de precisión en cada una las disciplinas participantes en el conocimiento y manejo del cáncer.

Mensaje¹⁷

Por último, los descubrimientos respecto a las causas genéticas del cáncer están encontrando mutaciones y cambios epigenéticos que impulsan la aparición y diseminación de cáncer de colon, esófago, cerebro, mama, orofaringe, ovario y próstata, la progresión de leucemias agudas y sarcomas osteogénicos, así-

mismo están vinculando estos cambios genéticos a nuevas opciones terapéuticas y factores predictivos y de riesgo en la selección de los pacientes. A través de estos esfuerzos, logramos nuestra misión: aplicar los descubrimientos científicos dirigidos a mejorar la prevención, detección, tratamiento, supervivencia y la curación del cáncer.

AGRADECIMIENTO ESPECIAL POR SU APORTACIÓN AL ESCRITO

Sandra Palacios – Central de mezclas; Dolores de la Mata – Radioterapia; Sergio Moreno – Radiocirugía; Margarita Araujo – Cuidados paliativos; Lenny Gallardo – Cáncer genético; Teresa Toussie – Estudios genéticos; Alejandro Zentella – Investigación biología molecular; Ruby Delgado – Unidad de precisión; Lorena López – Funcionamiento centro cáncer; Isabel Aloi – Centro de calidad de vida; Miriam Fastag – Círculo de ganadores grupo de apoyo; Jorge Guajardo – Clínica de dolor; Fabian Martínez – Programa de residencia posgrado; Alejandro Noguez – Dirección de residentes; Daniela Shveid – Liderazgo en investigación.

REFERENCIAS

1. Institute of Medicine (US) Committee on Cancer Control in Low- and Middle-Income Countries. Cancer Control Opportunities in Low- and Middle-Income Countries. Sloan FA, Gelband H, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2007. doi: 10.17226/11797.
2. NCI-Designation and Accreditation; [Consulted 07 August 2021]; Available in: <https://cancer.ucsf.edu/about/designation-and-accreditation>
3. Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, editors. Cancer: disease control priorities. Third edition (Volume 3). Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 201. doi: 10.1596/978-1-4648-0349-9.
4. Palacios GSA, Oropeza CR. Uso de herramientas tecnológicas por la seguridad del paciente: experiencia en México de la implementación del sistema Farmis-Oncofarm; Congreso Centroamericano y del Caribe de Ciencias Farmacéuticas, Panamá; 2013.
5. Informática Médica Farmacéutica. [En línea]; [Citado 16 de marzo de 2020] Available in: <http://www.imf.es>
6. Clemente MM, Jiménez TNV. Manual para la atención farmacéutica. 3a ed. Edita: AFAHPE. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia, 2005.
7. Tratamientos contra el cáncer, más allá de la quimioterapia. [En línea]; RDM, València, 24•10•19; Available in: <https://www.levante-emv.com/branded-content/2019/10/24/tratamientos-cancer-quimioterapia-54990350.html>
8. Yang I, Udawatta M, Prashant GN, Lagman C, Bloch O, Jensen R et al. Stereotactic radiosurgery for neurosurgical patients: a historical review and current perspectives. World Neurosurg [Internet]. 2019; 122: 522-531. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.193>

9. Ganz JC. Stereotactic and radiosurgery concepts in Sweden. *Prog Brain Res.* 2014; 215: 47-56.
10. Beltrán JQ, Carrillo-Ruiz JD. Neurological functional surgery in Mexico: from pre-columbian cranial surgery to functional neurosurgery in the 21st century. *World Neurosurg.* 2019; 122: 549-558. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.11.165>
11. The University of Kansas Cancer Center has been recognized as a National Cancer Institute (NCI)-designated cancer center since 2012; [Cited: 16 March 2020], Available in: <https://www.kucancercenter.org/research/transformative-research/nci-designation>
12. UR Awarded \$29 million for national leadership in cancer control research [In line]; [Cited September 30, 2019]; Available in: <https://www.urmc.rochester.edu/news/story/ur-awarded-29-million-for-national-leadership-in-cancer-control-research>
13. Agur Z, Elishmereni M, Kheifetz Y. Personalizing oncology treatments by predicting drug efficacy, side-effects, and improved therapy: mathematics, statistics, and their integration. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2014; 6 (3): 239-253.
14. Helmy KY, Patel SA, Nahas GR, Rameshwar P. Cancer immunotherapy: accomplishments to date and future promise. *Ther Deliv.* 2018; 4 (10): 1307-1320. doi: 10.4155/tde.13.88.
15. Vineis P, Wild CP. Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet.* 2014; 383 (9916): 549-557.
16. Gopal S, Sharpless NE. Cancer as a global health priority. *JAMA.* 2021. doi: 10.1001/jama.2021.12778.
17. Gerson S. Director's message [Access August 07, 2021]. Available in: <https://case.edu/cancer/about-us/directors-message>
18. CMABC, Base de datos; Farmis-Oncofarm®.



Anales Médicos recibe manuscritos de investigación original e inédita, manuscritos de revisión e informes de casos clínicos, así como cartas al editor que contribuyan a enriquecer el conocimiento y desarrollo de los aspectos clínicos, epidemiológicos y básicos de la medicina, provenientes de todas las fuentes y de todos los países. También recibe manuscritos enviados por autores con especialidades o materias relacionadas con la medicina. El Editor en Jefe se reserva el derecho de someter el manuscrito a revisión y de definir su pertinencia, aceptación o rechazo según el consenso del Comité Editorial.

Aspectos generales

Los autores deben remitir su manuscrito por escrito a la Oficina Editorial de Anales Médicos, sito en el Campus Santa Fe del Centro Médico ABC, y por vía electrónica a: analesmedicos@gmail.com

Para entrar al correo debe ingresar a la página de la Asociación Médica: www.asociacionmedica-abc.com

Allí se encuentra la Política Editorial de Anales Médicos, así como las instrucciones completas y bibliografía de apoyo para la elaboración del manuscrito.

Notificación del registro al autor

Anales Médicos utiliza un servicio de aplicaciones basadas en la Web, asignando un número de registro de evaluación editorial que se comunica a los autores mediante un nombre de usuario y contraseña que les permitirá verificar el estatus de evaluación editorial de su manuscrito. No se proporcionará información por vía telefónica.

Envío del manuscrito

Cuando envíe un manuscrito para su evaluación editorial, incluya las siguientes secciones:

1. Hoja frontal (datos completos).
2. Aprobación de los comités de investigación en cada institución o país.
3. Cesión de derechos y acuerdos con el autor.
4. Revelación de conflicto de intereses.

Preparación del manuscrito original y contenido

1. A doble espacio, con letra Times New Roman de 12 puntos, y con márgenes de 2.5 x 2.5 cm por los cuatro lados.
2. No debe exceder de más de 4,000 palabras.
3. Al final, deben incluirse los anexos (tablas/cuadros y figuras con sus listas de encabezados y pies).
4. Las páginas deben numerarse secuencialmente, en el margen superior derecho.

El artículo debe incluir

1. **PÁGINA FRONTAL.** La primera página deberá contener:
 - a) Título en español e inglés. Máximo 120 caracteres. No utilizar abreviaturas.
 - b) Autoría. Nombre completo, especialidad y adscripción de cada autor.
 - c) Correspondencia. Incluya dirección, teléfono, dirección electrónica (e-mail) del autor responsable.

2. **RESUMEN EN ESPAÑOL.** Deberá de estar en la segunda pág. no más de 250 palabras que incluya las seis secciones siguientes:
 - Antecedentes
 - Objetivo
 - Material y/o Método
 - Resultados
 - Conclusiones
 - Abreviaturas. Ponga en orden alfabético las abreviaturas no convencionales utilizadas en el manuscrito.
 - Palabras clave
3. **ABSTRACT.** Es el resumen en inglés, sin las abreviaturas e irá en la tercera página.
4. **CUERPO DEL MANUSCRITO.** Deberá de ir a partir de la cuarta página.
 - Introducción
 - Objetivo
 - Material y/o Método
 - Resultados
 - Discusión
5. **CONCLUSIÓN.** Se pondrá en una hoja aparte.
6. **AGRADECIMIENTOS.** Son opcionales y aparecerán después de la conclusión.
7. **BIBLIOGRAFÍA.** Anales Médicos aplica las recomendaciones Generales del Comité Internacional de Editores de Revistas - Médicas versión 2019 (www.icmje.org) reconocidas como «estilo Vancouver».
8. **LEYENDAS.** Índice de los cuadros (tablas) e ilustraciones; en la hoja siguiente.
9. **CUADROS (TABLAS) E ILUSTRACIONES.** A doble espacio, en hojas separadas.
 - Numeración de acuerdo con su orden de aparición en el texto.
 - El número y título deben aparecer arriba y las notas explicatorias debajo del cuadro.
 - No debe haber más de 4 cuadros por artículo.
 - Los archivos de imagen deben identificarse en forma apropiada e incluir el número de la figura (ejemplo: Figura 1, Figura 2, etcétera).
 - Recuerde incorporar el nombre y el número de la figura (Figura 1, Cuadro 2, etcétera).
 - Con fines de confidencialidad, retire cualquier información que pueda identificar al paciente (nombres, iniciales, registros, etcétera).
 - Cuando use una cámara fotográfica digital para crear sus imágenes, programe la cámara en formato jpg, ajuste la resolución a un mínimo de 300 ppi (pixeles por pulgada) y fije el tamaño de la imagen a 127 x 178 milímetros (5 x 7 pulgadas).

Revisión de manuscritos

Los manuscritos serán evaluados por el Editor y el Comité Editorial conforme al Proceso de Revisión por Pares, el cual se implementa en forma anónima. El tiempo entre la recepción de un manuscrito y la decisión de su publicación se hará en un promedio de doce semanas.





“En el ABC cuentan con todas las especialidades médicas y con ese trato que me hace sentir bien”



**la vida
nos
une**

Mayo

2022



Bosque de Chapultepec

29^a Carrera / Caminata
Asociación Médica del Centro Médico ABC,
familiares y amigos.