



Revista Venezolana de

Oncología

Organo Divulgativo Oficial de la
Sociedad Venezolana de Oncología

Depósito legal: pp 19892DF538

Depósito legal: ppi 201402DC4448

ISSN:0798-0582

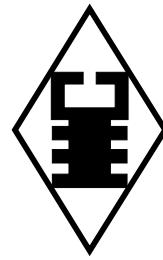
ISSN-E 2343-6239

Vol. 36, No. 1

Enero - Marzo 2024

Indizada en LILACS, LIVECS, REVENCYT,
LATINDEX,
IMBIOMED, REDALYC

Revista Venezolana de Oncología



VOI. 36

ENERO - MARZO 2024

Nº 1

ISSN: 0798-0582 E 2343-6239

Depósito legal: pp 19892DF538 ppi 201402DC4488

S U M A R I O

EDITORIAL

La Inteligencia Artificial y los artículos científicos. Ingrid Nass de Ledo

1

ARTÍCULOS ORIGINALES

La omisión de radioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama mayores de 65 años. Víctor Acosta F, Víctor Acosta M, Ana K Ramírez C, Elena Marín, Alberto Contreras, Itala Longobardi, Oscar Martínez, Virginia Maldonado, Marthelena Acosta M, Jorge Pérez F.

2

Experiencia con el uso de platinos en cáncer de mama Triple Negativo no metastásico. Guillermo Borga H, Liliam Vivas C, Héctor Salazar A, Carlos Sucre M, Bárbara Martínez A, Ángela Otero V.

14

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Radioterapia externa hipofraccionada en tratamiento de cáncer de mama estadio precoz y localmente avanzado. María J Sarmiento G, Sara C Ott I, Laura Aguirre P, Andrés Vera G, Nelson Urdaneta L, Laura J Ruan S.

23

Experiencia en el manejo del carcinoma laringeo precoz. Sharon D Bataille M, Laura Vásquez L, Andrea C Barrios R, Gerardo M Salas R, Maricruz González M, Marcos Guerra C.

32

CASOS CLÍNICOS

Reconstrucción de faringe y tráquea con colgajo pediculado y fasciocutáneo: caso clínico. Alirio Mijares Briñez, Carmen Suárez, Alberto Pérez M, Alexandra Franco, Diana Pérez, Karen Díaz.

39

Hepatectomía derecha por hepatocarcinoma poco diferenciado a propósito de un caso. Osama Bahsas-Zaky, Loretta Di Giampietro F, Carlos Martínez, Willfredo García, Natalia Mota, Carlos Núñez

47

DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

Patrones de interpretación de la respuesta, en los pacientes con inmunoterapia evaluados con PET/CT 18F-FDG. Luis Colmenero, María Torres, Sergio Zúñiga, Antonio Carmona, Luis Bernal, Antonio Maldonado Javier Vilar, Palomino Javier, Fernando Terán, Hernán Lupera, Alejandro Martí, Adriana Novoa

52

NOTICIAS

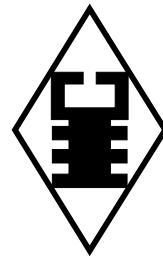
Principales Eventos Nacionales e Internacionales

68

Instrucciones generales para los autores

V

Venezuelan Journal of Oncology



VOI. 36

JANUARY - MARCH 2024

No. 1

ISSN: 0798-0582 E 2343-6239

Legal deposit: pp 19892DF538 ppi 201402DC4488

S U M M A R Y

EDITORIAL

The Artificial Intelligence and the scientific articles. Ingrid Nass de Ledo

1

ORIGINAL ARTICLES

The omission of adjuvant radiation therapy in breast cancer patients older than 65 years. Victor Acosta F, Victor Acosta M, Ana K Ramirez C, Elena Marin, Alberto Contreras, Itala Longobardi, Oscar Martinez, Virginia Maldonado, Marthelena Acosta M, Jorge Perez F.

2

Experience with the use of platinums in non-metastatic Triple Negative breast cancer. Guillermo Borga H, Liliam Vivas C, Hector Salazar A, Carlos Sucre M, Barbara Martinez A, Angela Otero V.

14

REVIEW ARTICLES

Hypofractionated external radiation therapy in the treatment of early and locally advanced breast cancer Maria J Sarmiento G, Sara C Ott I, Laura Aguirre P, Andres Vera G, Nelson Urdaneta L, Laura J Ruan S.

23

Experience in the management of early laryngeal carcinoma. Sharon D Bataille M, Laura Vasquez L, Andrea C Barrios R, Gerardo M Salas R, Maricruz Gonzalez M, Marcos Guerra C.

32

CLINICAL CASES

Reconstruction of pharynx and trachea with pedunculated flap and fasciocutaneous: Clinical case. Alirio Mijares Brinez, Carmen Suarez, Alberto Perez M, Alexandra Franco, Diana Perez, Karen Diaz.

39

Right hepatectomy for poorly differentiated hepatocarcinoma purpose a case. Osama Bahsas-Zaky, Loretta Di Giampietro F, Carlos Martinez, Willfredo Garcia, Natalia Mota, Carlos Nunez

47

INTEREST IN ONCOLOGY

Patterns of interpretation of response, in immunotherapy patients evaluated with PET/CT 18F-FDG. Luis Colmener, Maria Torres, Sergio Zuniga, Antonio Carmona, Luis Bernal, Antonio Maldonado Javier Vilar, Palomino Javier, Fernando Teran, Hernan Luper, Alejandro Marti, Adriana Novoa

52

NEWS

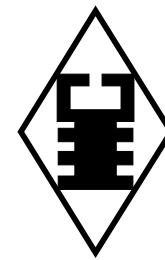
Principal National e International Events

68

General instruction for authors.

V

Revista Venezolana de Oncología



VOL. 36

ENERO- MARZO 2024

Nº 1

EDITORIA:

Dra. Ingrid Nass de Ledo.

EDITORIA ASISTENTE:

Dra. Josepmilly Peña Colmenares.

COMITÉ EDITORIAL:

Víctor Acosta Freites.

Ivo Rodríguez González.

Ana Castañeda de Arcia.

Yihad Khalek Méndez.

Carlos F. Pacheco Soler.

de Revistas Venezolanas de Ciencia y Tecnología <http://revencyt.ula.ve>. LATINDEX-Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal <http://www.latindex.org>. IMBIOMED-Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas <http://www.imbiomed.com>. Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (REDALYC) <http://www.redalyc.org/>, Miembro de la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME)

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

JUNTA DIRECTIVA. 2022 – 2024

PRESIDENTE:

Dra. Doris Barboza Dávila

VICEPRESIDENTE:

Dr. Augusto Pereira González

SECRETARIA:

Dra. Cristina García Sebastián

DIRECTORA DE PUBLICACIONES:

Dra. María Belén Fuentes

DIRECTORA DE FINANZAS:

Dra. Belkys López Zamora

DIRECTOR DE RELACIONES INSTITUCIONALES:

Dr. José R Prince Duno

DIRECCIÓN:

Torre del Colegio, piso 2, Of. c- 2, Av. José María Vargas, Santa Fe Norte, Caracas 1080, Venezuela. Tel.: (212) 979-8635 – Fax: (212) 976-4941. E-mail: svotrabajoslibres@gmail.com. svoncologia@gmail.com. Sitio Web: <http://www.oncologia.org.ve>

ISSN:

0798-0582

E2343-6239

ÍNDICES:

Revista indexada en: LILACS - Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (<http://www.bireme.org>). LIVECS – Literatura Venezolana en Ciencias de la Salud. REVENCYT Índice y Biblioteca Electrónica



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

ESTRUCTURA DE LA REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGIA

La Revista Venezolana de Oncología es el órgano oficial de divulgación científica y de información de la Sociedad Venezolana de Oncología, y la cual consta de:

DIRECTORIO: Donde se incluye la información sobre la Directiva de la Sociedad Venezolana de Oncología y del Comité Editorial de la Revista Venezolana de Oncología.

EDITORIAL: En el cual, el editor de la Revista o, por requerimiento de este, algún miembro de la Junta Directiva o demás miembros de la Sociedad Venezolana de Oncología, emitirá su opinión sobre algún artículo de particular importancia publicado en la Revista, o cualquier otro tópico de importancia relacionado con la oncología o la medicina en nuestro país.

ARTÍCULOS ORIGINALES: Comprenden reportes completos de un trabajo investigativo, ya sea en ciencias básicas o a nivel clínico. Debe contener estudios estadísticos.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN: Comprende reportes de trabajos de revisión clínica o de oncología básica, sin datos estadísticos, pero acompañados de análisis, revisión de la literatura y conclusiones.

CASOS CLÍNICOS: Comprende reportes de casos clínicos, acompañados de análisis y revisión de la literatura.

COMUNICACIONES BREVES: Comprenden reportes cortos sobre casos clínicos o sobre un tópico muy específico en oncología, acompañados de un análisis breve.

DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA: Serán realizados por requerimiento del editor, e incluye revisión de temas de actualidad y de importancia clínica, acompañados de análisis y conclusiones. Deberán ser preparados bajo las mismas normas que los artículos originales.

CARTAS AL EDITOR: Comunicaciones breves, preguntas y controversias basados en el material publicado recientemente en la revista. Máximo 1 hoja y 5 referencias bibliográficas. Se recomienda que esta haga referencia a un trabajo que tenga un tiempo no mayor a dos números anteriores después de publicado el artículo en cuestión.

NOTICIAS: Incluye información sobre eventos científicos, reuniones, congresos, jornadas, etc. Información sobre nuevos miembros de la Sociedad y noticias relacionadas con la oncología. Deben ser enviados con 3 meses de anticipación a la publicación del número correspondiente.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES: Se publicará en todos los números de la Revista, las indicaciones generales para la realización y entrega de manuscritos.

ÍNDICE: Anualmente se publicará un índice de autores y artículos publicados del volumen que finaliza.

La Revista Venezolana de Oncología se distribuye en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Venezolana de Oncología. Es de acceso abierto. Para mayor información comunicarse con la sede de la Sociedad. Es indispensable que actualice su dirección y se mantenga al día con la Sociedad. Realice sus pagos a través de la cuenta Nº: 0134-0015-6101-5304-2578 de Banesco, a nombre de la Sociedad Venezolana de Oncología y envíe su comprobante por fax.

Actualice sus datos a través de la página Web de la Sociedad Venezolana de Oncología (www.oncologia.org.ve) o envíelos a la Sede de la Sociedad a través del correo electrónico: (E-mail: svotabajoslibres@gmail.com)

INSTRUCCIONES GENERALES PARA LOS AUTORES

La REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA, es el órgano oficial de divulgación científica de la Sociedad Venezolana de Oncología (S.V.O.), cuyo objetivo fundamental es la publicación de los trabajos presentados en los congresos nacionales de oncología patrocinados por la Sociedad, o por sociedades científicas afines, ya sean trabajos originales, trabajos de revisión, presentación de casos clínicos, descripción de técnicas o cartas al editor. Asimismo, también publica temas y revisiones de oncología básica o clínica que contribuyan, en forma significativa, en el desarrollo de la oncología.

NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

Se aceptarán artículos inéditos relacionados con cualquier aspecto de la oncología y ciencias afines. Los manuscritos deben ser enviados a la sede de la Sociedad Venezolana de Oncología, enviando el original y una copia. Asimismo, debe enviar copia del trabajo en CD, identificando, en forma clara, el nombre del archivo (utilizar solamente formato Word 2003 o superior). Los artículos pasarán a ser propiedad intelectual de la Revista, una vez sean publicados. Debe dirigir una carta solicitando la publicación de dicho manuscrito, la cual debe incluir: aceptación de todas las normas de publicación de la revista. Una declaración de relaciones financieras u otras que pudieran producir un conflicto de intereses. Una declaración que refleje que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores. El nombre, la dirección, el teléfono, fax y la dirección electrónica (E-mail) del autor responsable de comunicarse con los demás autores para las revisiones del trabajo antes de su publicación y llenar la hoja de cesión de derechos de autor que está en nuestra página Web. Se les solicita a los autores sus identificadores (ID) de Redalyc y/o de ORCID. (Research Gate, Google Scholar). La Revista Venezolana de Oncología se guía por los Requisitos Uniformes para Manuscritos enviados a Revistas Biomédicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. [Rev Venez Oncol. 2001;13:(2)][www.icmje.org - www.oncologia.org.ve]. Los manuscritos serán realizados en computadora, preferiblemente en formato Word, en doble espacio, en una sola cara, sobre papel blanco bond base 20, tamaño carta, con márgenes de 2,5 cm a los lados, numeradas. Se recomienda su división en: Resumen, Summary, Introducción, Método, Resultados, Discusión, Agradecimientos y Referencias. La primera página deberá contener exclusivamente el título del

trabajo, nombre completo y dirección del autor(es), la Institución donde se desempeñan. Todas las páginas deben estar numeradas.

Las figuras deberán ser dibujadas profesionalmente y fotografiadas o realizadas en computadora, numerándose de acuerdo a como han sido citadas en el texto. Las fotografías y microfotografías deberán ser reproducciones nítidas, el tamaño no será mayor de 20 cm x 25 cm (8 x 10 pulg.). No deberán montarse, llevarán una etiqueta en la parte posterior en la que se indique el número de la figura, el autor y la parte superior de la misma. Se indicará la magnificación de las microfotografías.

Las fotografías o los gráficos no llevarán leyenda incorporada; esta deberá colocarse aparte, a doble espacio.

Los cuadros se numerarán según sean citados en el texto; llevarán un encabezamiento descriptivo. No se usarán líneas internas horizontales o verticales. Colocar materia explicativa y abreviaturas no estándares en notas al pie.

El ordenamiento general de los manuscritos debe ser el siguiente:

Título: breve, atractivo, preciso, honesto, concordante con la Nomenclatura Internacional de las Enfermedades (O.M.S.), con un máximo de 12-15 palabras.

Autores: nombres y apellidos; el primer lugar corresponderá al redactor del trabajo; el orden de los demás autores corresponderá con su contribución. Deberá incluir la dirección completa del autor principal y su dirección electrónica, especialidad y el nombre de la institución donde se realizó el trabajo y los datos completos de los co-autores. Asimismo, deberá entre los autores tener un especialista en la rama de oncología a la que el manuscrito se refiera.

Resumen: La segunda página debe contener un resumen estructurado, no mayor de 240 palabras; y el cual, debe contener el propósito de la investigación, procedimientos básicos, hallazgos principales y conclusiones principales. El resumen debe ser realizado en español e inglés.

Palabras clave: Debajo del resumen se debe incluir de 3 a 10 palabras clave para ayudar a su indexación. (En español e inglés). Usar los términos de la lista de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) de BIREME (<http://decs.bvs.br/E/homepage.htm>), si no hay un término adecuado en esa lista, usar un término común.

Introducción: Establecer el propósito del artículo y resumir la justificación del estudio u observación.

Método: Describir claramente como se seleccionaron

los sujetos de investigación, sus características, el cómo y por qué se realizó el estudio en una manera particular. Como se colectaron los datos. Identificar los métodos, aparatos y procedimientos. Identificar y describir brevemente los métodos estadísticos.

Resultados: Presentarlos en una secuencia lógica en el texto, cuadros e ilustraciones.

Discusión: Enfatizar los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones subsiguientes; implicaciones de sus hallazgos y limitaciones. Relacionar sus conclusiones con otros trabajos y con los objetivos del estudio.

Agradecimientos: Enumerar todos los colaboradores que no llenen los criterios de autoría.

Referencias: De acuerdo con las normas del ICMJE (diciembre 2019).

Las referencias bibliográficas deben citarse en el texto, entre paréntesis y en números arábigos sucesivos. Numere los primeros seis autores seguidos de et al. No deben utilizarse más de 60 referencias para los artículos originales, más de 40 referencias para los artículos de revisión, más de 30 referencias para los casos clínicos y comunicaciones breves, más de 5 referencias para las cartas al editor.

Artículos en revistas:

Nass de Ledo I, Marcano D, Quintero AR. Tumores del antro maxilar. Resultados con radioterapia. Rev Venez Oncol. 2000;12(1):9-18.

Libros y monografías:

Veronesi U. Cirugía oncológica. Buenos Aires (Argentina): Editorial Médica Panamericana S.A.; 1991.

Capítulo de un libro:

Bernardello ET, Margossian J, Otero D, Müller G, Bustos J. El modelo de Gail. Hipótesis de riesgo y prevención. En: Hernández G, Bernardello ET, Pinotti JA, Barros AC, editores. Tratamiento Conservador en cáncer de mama. Caracas: McGraw-Hill Interamericana de Venezuela S.A.; 2001. p. 18-24.

Unidades: Se usa el Sistema Internacional (SI) de unidades de medida para las unidades y abreviaturas de unidades. Ejemplos: s para segundo, min para minuto, h para hora, L para litro, m para metro. [www.oncologia.org.ve]

Abreviaturas: Deben evitarse las abreviaturas o usarse lo menos posible. Si se van a usar, deben ser definidas cuando se mencionen por primera vez. No deben aparecer abreviaturas en el título, y si fuera posible, tampoco en el resumen.

La Revista Venezolana de Oncología se publica digitalmente, en forma trimestral en la Editorial Ateproca C.A., en Caracas, Venezuela. La Revista es arbitrada, por lo que los manuscritos enviados, serán revisados por especialistas independientes del Comité Editorial antes de ser publicados. Los manuscritos enviados no serán devueltos. Se les notificará, en forma oportuna, si han sido aceptados para su publicación.

En caso de que el manuscrito fuese publicado por otra revista nacional o internacional, el Comité Editorial notificará a la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME), quien tiene previsto como sanción la no publicación de futuros artículos del autor involucrado.

Envíe sus manuscritos a la siguiente dirección:

Revista Venezolana de Oncología

Torre del Colegio, piso 2, Of. C-2,

Av. José María Vargas, Santa Fe Norte,

Caracas 1080, Venezuela.

Tel.: (212) 979-8635 - Fax: (212) 976-4941 - e-mail: svotrabajoslibres@gmail.com

LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y LOS ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

INGRID NASS DE LEDO

EDITORA

La Inteligencia Artificial se hizo presente poco después de la Segunda Guerra Mundial con el desarrollo de la prueba de Turing, mientras que el matemático John McCarthy acuñó el término en 1955. Es un campo de la ciencia basado en computadoras y máquinas que pueden razonar, aprender y actuar de una manera que normalmente requerirían los humanos o que involucre datos que excedan lo que podemos analizar; en los últimos años ha experimentado un crecimiento exponencial y ha demostrado ser de gran utilidad en distintas áreas de la ciencia en: diagnóstico, imágenes, histopatología, cirugía y también en la redacción y escritura de artículos científicos.

Los recientes avances la utilización del *Big data*, la aparición del ChatGPT y de generadores de texto como por ejemplo el GPT-3 (*Generative Pre-trained Transformer 3*) de OpenAI, permiten la redacción de artículos en forma rápida, su utilización en las publicaciones científicas ha generado preocupación en la autoría de los artículos y en la confiabilidad de la información, ya que no es posible precisar las fuentes que se utilizan y no se generan citas bibliográficas. Siendo el *chatbot* una tecnología capaz de transformar la literatura médica, en las revistas científicas se debe evaluar la veracidad de la

información y compararla con la literatura médica reconocida y confiable.

La aplicación de esta nueva e importante tecnología debe realizarse con control y conocimientos humanos, y se tienen herramientas de la misma Inteligencia Artificial para detectar si un artículo fue hecho con esta tecnología.

Los autores deberán obligatoriamente divulgar el uso de Inteligencia Artificial generativa y de tecnologías asistidas en el proceso de redacción de sus artículos. Un artículo científico elaborado con Inteligencia Artificial puede ser una herramienta útil para la generación de contenido en línea y la aceleración del proceso de redacción, pero no puede reemplazar completamente la experiencia y el juicio humano en la investigación científica.

Las Revistas Biomédicas deben tomar medidas de protección para garantizar la validez y calidad del artículo científico creado con Inteligencia Artificial, como son la revisión por expertos, la verificación de la fuente de los datos, análisis de los resultados, la revisión y edición humana y la divulgación de la metodología utilizada.

La Inteligencia Artificial ha tenido un impacto significativo en la redacción de artículos científicos al proporcionar herramientas para generar contenido, revisar y editar artículos, y analizar grandes cantidades de datos. Aunque es una herramienta poderosa, todavía es necesario el papel del ser humano en el proceso de redacción para poder garantizar la precisión y coherencia científica.

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Licens*

RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA MAYORES DE 65 AÑOS ¿ES FACTIBLE OMITIRLA?

VÍCTOR ACOSTA F, VÍCTOR ACOSTA M, ANA K RAMÍREZ C, ELENA MARÍN, ALBERTO CONTRERAS, ITALA LONGOBARDI, OSCAR MARTÍNEZ, VIRGINIA MALDONADO, MARTHELENA ACOSTA M, JORGE PÉREZ F.

CENTRO CLÍNICO DE ESTEREOTAXIA CECLINES, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Más del 50 % de los cánceres de mama ocurren en pacientes ≥ 65 años. Omitir la radioterapia posterior a cirugía preservadora, en pacientes ≥ 65 años, actualmente es tema debatible. Analizar un grupo de pacientes ≥ 65 años, a quienes se le omitió radioterapia posterior a una cirugía preservadora. **MÉTODO:** Análisis retrospectivo de una base de datos de registro prospectivo. Se evaluaron 85 pacientes con edad ≥ 65 años, con cáncer de mama y axila clínica y ecográficamente negativa tratadas con cirugía preservadora. **RESULTADOS:** El 47,1 % estuvo conformado por pacientes entre 65-70 años. El 90,6 % de las pacientes presentó lesiones <20 mm. El tipo histológico más común fue el cáncer ductal infiltrante 41,2 %. El subtipo molecular subrogado Luminal A, registró el mayor número de pacientes, tanto en el grupo de administración de radioterapia (37,2 %) como en grupo de omisión de radioterapia (52,4 %). En relación con recaída, no hay diferencias significativas entre los dos grupos ($P = 0,972$, $RR = 1,023$). No hubo diferencia entre supervivencia global y tiempo de supervivencia libre de enfermedad ($P = 0,476$ y $P = 0,697$). **CONCLUSIÓN:** En pacientes ≥ 65 años, con diagnóstico de cáncer de mama portadores de tumores igual o menores a 20 mm, receptores hormonales positivos, Her2 - y axila negativos, con posibilidad de recibir terapia hormonal adyuvante, podría plantearse la posibilidad de omitir la radioterapia adyuvante.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama, omisión, radioterapia, pacientes, tratamiento.

Recibido: 12/07/2023 Revisado: 10/08/2023

Aceptado para publicación: 11/09/2023

Correspondencia: Dr. Víctor Acosta M. Urb. La Florida, Av. Libertador, Edif. Siclar, PB, CECLINES, Municipio Libertador, Caracas, Venezuela. 1050. Tel: +58-4140191550. E-mail: vacosta.ceclines@gmail.com

SUMMARY

OBJECTIVE: More than 50 % of breast cancers occur in the elderly patients 65 years and older. Omitting radiotherapy after conservative surgery, in patients 65 years of age and older, is currently a debatable issue. To analyze a group of patients ≥ 65 years of age, who were omitted radiotherapy after conservative surgery. **METHOD:** It is a retrospective analysis of a prospective registry database. A total of 85 patients aged 65 years or older, with clinically and ultrasonographically negative breast and armpit cancer, treated with conservative surgery, were evaluated. **RESULTS:** 47.1 % consisted of patients between 65-70 years of age. 90.6 % of the patients presented lesions <20 mm. The most common histological type was infiltrating ductal cancer 41.2 %. The surrogate molecular subtype Luminal A registered the highest number of patients, both in the radiotherapy administration group (37.2 %) and in the radiotherapy omission group (52.4 %). Regarding relapse, there are no significant differences between the two groups ($P = 0.972$, $RR = 1.023$). There was no difference between overall survival and disease-free survival time ($P = 0.476$ and $P = 0.697$). **CONCLUSION:** In patients 65 years of age or older, diagnosed with breast cancer, carriers of tumors equal to or less than 20 mm, hormone receptor positive, Her2 - and axilla negative, with the possibility of receiving adjuvant hormone therapy, skipping adjuvant radiation therapy could be considered.

KEY WORDS: Breast cancer, omission, radiotherapy, patients treatment.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0
International Licens

INTRODUCCIÓN

Más del 50 % de los cánceres de mama (CM) ocurren en pacientes de 65 años y más⁽¹⁾. Bien establecido está, por definición que al ofrecer cirugía preservadora (CP) a pacientes con CM, implica recibir radioterapia (RT) posoperatoria⁽²⁾. Varios trabajos han demostrado el beneficio de la RT en pacientes tratadas con cirugía preservadora, en el sentido de que omitirla se traduce en un mayor porcentaje de recaída local y una menor supervivencia⁽³⁾, sin embargo, hace algún tiempo, algunos autores han llamado la atención en el sentido de que, en pacientes ancianas, portadoras de tumores con factores favorables, el beneficio de la RT, pudiera no ser significativo⁽⁴⁾.

Van de Water y col.⁽⁵⁾, concluyen que pacientes que recibieron RT tuvieron un riesgo relativo bajo de recurrencia local (RL), el riesgo absoluto fue bajo y la supervivencia no fue afectada, por lo que ellos proponen hacer énfasis en el beneficio absoluto de la RT. Matuschek y col.⁽⁶⁾, realizaron un metanálisis que involucró 3 676 pacientes con CM de “bajo riesgo” y concluyen que agregar RT a pacientes ancianas con CM temprano que recibieron terapia endocrina, reduce la recaída local, pero no modifica la supervivencia. Kunkler y col.⁽⁷⁾, publican un trabajo (*PRIME II*), donde muestran como en pacientes de 65 años y más, portadoras de tumores considerados de “bajo riesgo” de recurrencia, tratadas con cirugía preservadora, el omitir la RT, si bien mostró un porcentaje ligeramente mayor de recurrencia local en el grupo en que se omitió la RT, el mismo no fue de gran significancia (1 % - 3 % vs. 4 % - 1 %), sin diferencia en la supervivencia en ambos grupos (93 % - 91 %), concluyendo así que, en ese grupo de pacientes, se podría considerar omitir la RT. Tinterri y col.⁽⁸⁾, publican resultados de que no existen diferencias significativas en RL y supervivencia cuando se omite RT en pacientes

ancianas portadoras de CM temprano, sobre todo en pacientes de 65 años y más.

Lo cierto es que omitir la RT posterior a CP, en pacientes de 65 años y más, actualmente es tema debatible.

El objetivo de este trabajo consiste en efectuar un análisis comparativo del tiempo de supervivencia global (TSG) y del tiempo en remisión entre pacientes con CM, con edad mayor o igual a 65 años, a quienes después de una mastectomía parcial oncológica (MPO) les fue aplicado tratamiento de RT adyuvante (Rt +) o no (Rt -). Presentamos la experiencia en nuestra institución.

MÉTODO

Se dispone de información 85 pacientes con edad igual o mayor de 65 años, con CM axila clínica y ecográficamente negativa tratadas en CECLINES quirúrgicamente con MPO. Las pacientes han sido clasificadas en dos grupos iguales en cuanto a edad, factores pronóstico obtenidos de la evaluación del espécimen quirúrgico, y tratamientos primarios o adyuvantes. A uno de estos grupos (43 pacientes) se les aplicó tratamiento adyuvante con RT, al otro (42 pacientes) les fue omitido.

Se aplicaron pruebas Chi-cuadrado de homogeneidad con el propósito de comparar la distribución de las variables categóricas en los dos grupos Rt + y Rt -. En los Cuadros cruzados de variables dicotómicas con frecuencias esperadas nulas se utilizó el test exacto de Fisher (TEF). Utilizando el método de *Kaplan-Meier*, se estimaron curvas de supervivencia para el tiempo libre de enfermedad desde MPO hasta recaída (TR) y para el tiempo de supervivencia global (TSG), a los efectos de comparación entre los grupos se aplicó el test *log-rank*. Se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 22.

RESULTADOS

En Cuadro 1,2 y 3, se evidencia la similitud de los dos grupos conformados, con o sin tratamiento de RT, en cuanto a los factores señalados en la sección de materiales, lo que permite su comparabilidad.

FACTORES DE RIESGO NO GENÉTICOS

La distribución por grupos de edad de las participantes en el estudio, osciló entre 65 y 89 años, encontrándose mayoritariamente mujeres menores de 80 años (92 %), sin que se hayan obtenido diferencias significativas al respecto, entre los grupos comparados ($P= 0,477$) Rt + (65 a 89 años) y Rt - (65 a 83 años) (Cuadro 1).

Cuadro 1. Distribución de pacientes Rt + y Rt - según categorías de grupos de edad.

Indicadores de riesgo no genético	Categoría	Grupo total	Rt +	Rt -	P
Grupos de edad (años)					
	65 a 70	47,1	48,8	45,2	0,477
	71 a 80	44,7	46,5	42,9	
	81 a 90	8,2	4,7	11,9	

FACTORES PRONÓSTICOS

En lo relacionado con los factores pronósticos obtenidos de la evaluación del espécimen quirúrgico (Cuadro 2), puede señalarse que en cuanto a: tamaño histológico del tumor ($P=0,437$) no se observaron diferencias significativas entre las pacientes que han sido irradiadas y las que no, encontrándose en general, que las pacientes tienen mayoritariamente tumores de tamaño menor que 20 mm (90,6 %). En el tipo histológico ($P= 0,755$) tampoco se encontraron diferencias significativas entre mujeres Rt + y Rt - ($P=0,76$). Los subtipos más prevalentemente observados correspondieron a lesiones infiltrantes (CDI 41,2 %, CLI 12,9 %), menos frecuentemente se detectaron otros subtipos de CM (papilar 12,9 %, tubular 2,4 %, mucinoso 1,2 %), observándose también algunos pocos casos de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) (10,9 %), CDIS-mic (2,4 %), en 8,2 % no hubo lesión residual, y solo un pequeño

número de pacientes presentó modalidades mixtas (7,1 %).

En los receptores de estrógeno, (Re) ($P=0,219$) y receptores de progesterona (Rp) ($P=0,176$), no se observaron diferencias significativas entre las mujeres de las agrupaciones Rt + y Rt - siendo las participantes en el estudio mayoritariamente Re+ (89,4 %) y Rp+ (80,0 %). Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (*Her 2*) ($P = 0,445$) su comportamiento no difiere entre pacientes de acuerdo a irradiación, caracterizándose por presentar mayoritariamente la categoría negativa, Rt + (88,4 %) y Rt - (78,6 %).

Subtipo molecular subrogado, no se obtuvieron diferencias en cuanto a la distribución de estas agrupaciones en pacientes RT+ y Rt - ($P=0,205$), pudiendo señalarse que en cuanto a prevalencia, se encontró que el subtipo Luminal A, registró el mayor número de pacientes, tanto en Rt + (37,2 %) como en Rt- (52,4 %); Luminal B, se

presentó con menor frecuencia, tanto en pacientes Rt + (25,6 %) como en las Rt - (19,0 %); las restantes agrupaciones fueron encontradas menos comúnmente, Luminal BH: Rt + (7,0 %) y Rt - (11,9 %); CDIS: Rt + (11,6 %) y Rt - (9,5 %); Triple Negativo (TN), se encontró más

frecuentemente en las pacientes irradiadas Rt +(14 %), con muy pocas pacientes no irradiadas presentando este subtipo Rt - (2,4 %), y la agrupación Her-2 + fue observada solo en dos pacientes del grupo Rt +. Se desconoce el subtipo de una única paciente, en el grupo de Rt -.

Cuadro 2. Factores pronósticos según aplicación de Rt.

Factores pronósticos	Categorías	Frec. (%)	Rt +(%)	Rt -(%)	Sig.
Grupo total		100,0	50,6	49,4	
T (mm)	0 a 20	90,6	93,0	80,1	P = 0,437
	21 a 50	9,4	7,0	11,9	
Tipo histológico	ADC Papilar	12,9	9,3	16,7	P = 0,755
	ADC Tubular	2,4	2,3	2,4	
	ADC Mucinoso	1,2	0,0	2,4	
	CDI	41,2	40,9	40,5	
	CLI	12,9	11,6	14,3	
	CDIS	10,6	11,6	9,5	
	CDIS-MIC	2,4	4,7	0,0	
	NLR	8,2	9,3	7,1	
	mixtos	7,1	9,3	4,8	
	otros	1,2	0,0	2,4	
RE	negativo	9,4	14,0	4,8	P = 0,219
	positivo	89,4	86,0	92,9	
	desconocido	1,2	0,0	2,4	
RP	negativo	18,8	25,6	11,9	
	positivo	80,0	74,4	85,7	P = 0,176
	desconocido	1,2	0,0	2,4	
Her-2	negativo	83,5	88,4	78,6	P = 0,445
	positivo	14,1	11,6	16,7	
	desconocido	1,2	0,0	2,4	
	NR	1,2	0,0	2,4	
Fenotipo tumoral	A	44,7	37,2	52,4	P = 0,205
	B	22,4	25,6	19,0	
	BH	9,4	7,0	11,9	
	CDIS	11,8	11,6	11,9	
	HER2	2,4	24,7	0,0	
	Triple Negativo	8,2	14,0	2,4	
	Desconocido	1,2	0,0	24,0	

T: tamaño histológico del tumor. CDI: carcinoma ductal infiltrante. CLI: carcinoma lobulillar infiltrante. NLR: no hay lesión residual. RE: receptor de estrógenos. RP: receptor de progesterona. A: luminal A. B: luminal B. BH: luminal B (HER2 +).

La totalidad de las pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente con MPO. En lo que se refiere a los distintos tipos de tratamientos primarios y/o adyuvantes, no se observaron diferencias entre las agrupaciones Rt + y Rt - (Cuadro 3). A este respecto cabe señalar que a la gran mayoría de las participantes en el estudio no les fueron administrados tratamientos primarios, sin embargo, se distinguen unas

pocas pacientes que recibieron hormonoterapia primaria (7,1 %), y una única paciente que recibió quimioterapia primaria. En lo relacionado con tratamientos adyuvantes, mayoritariamente no se les administró quimioterapia (97,6 %), excepto a dos de ellas pertenecientes al grupo Rt +, mientras que la gran mayoría de las pacientes recibieron hormonoterapia adyuvante Rt + (90,7 %) y Rt - (85,7 %).

Cuadro 3. Tratamientos primarios, quirúrgicos y adyuvantes según aplicación de Rt.

Indicadores del tipo de tratamiento	Categoría	Grupo total	Rt +(%)	Rt -(%)	Sig.
Hormonoterapia primaria	No	90,6	93,0	88,1	P = 0,680
	Si	7,1	4,7	9,5	
	NR	2,4	2,3	2,4	
Quimioterapia primaria	No	98,8	97,7	100	P= 0,506 (TEF)
	Si	1,2	2,3	0	
Quimioterapia adyuvante	No	97,6	95,3	100	P= 0,253 (TEF)
	Si	2,4	4,7	0	
Terapia hormonal adyuvante	No	9,4	7,0	11,9	P= 0,738
	Si	8,8,2	90,7	85,7	
	NR	2,4	2,3	2,4	

TEF: Test exacto de Fisher. NR: no reportado

No se observaron diferencias significativas ($P = 0,972$) entre los dos grupos comparados en lo relacionado con la distribución de las recaídas, las cuales afectaron aproximadamente al 9,4 %

de las pacientes, Rt + (9,3 %) y Rt - (9,5 %). Tampoco se observaron diferencias ($P = 0,391$) entre las dos agrupaciones en cuanto al tipo de recaída (Cuadro 4).

Cuadro 4. Distribución de recaídas según aplicación de Rt

Indicadores de recurrencia	Recurrencia	Grupo total (%)	Rt +(%)	Rt - (%)	Sig.
Recaída	No	90,6	90,7	90,5	P= 0,972
	Si	9,4	9,3	9,5	
Tipo de recaída	Local	2,4	0,0	4,8	P = 0,391
	A distancia	4,7	7,0	2,4	
	Mama contralateral	2,4	2,3	2,4	
	No hubo recaída	90,6	90,7	90,5	

La estimación del tiempo libre de enfermedad desde la intervención quirúrgica hasta la primera recaída en pacientes Rt + y Rt -, se muestra en el Cuadro 5. Se puede afirmar con un 95 %

de confianza que en estas pacientes el tiempo promedio de SLE está comprendido entre 12,51 y 14,89 años, no observándose diferencias significativas entre las pacientes irradiadas, y las que no.

Cuadro 5. Intervalo de confianza para promedio de TR, según aplicación de Rt.

Grupo /RT	Estimación de TR (años)	Error estándar	Intervalo de confianza del 95 %	
			lim. inf.	lim. sup.
Si	13,56	0,72	12,14	14,98
No	13,76	0,79	12,22	15,30
Total	13,70	0,61	12,51	14,89

Las curvas de supervivencia correspondientes al tiempo libre de enfermedad desde MPO hasta recaída, no difieren significativamente ($P = 0,697$) entre los dos grupos de pacientes comparados, según puede observarse en la Figura 1. Aun cuando no se evidencian diferencias estadísticas entre las dos curvas, vale la pena destacar lo siguiente:

- El 93 % de las 43 pacientes Rt + la SLE después de los 5 años.

- El 90 % de las 42 pacientes Rt - SLE después de los 5 años (Cuadro 6).
- La medida de riesgo relativo ($RR = 1,023$) que compara las recaídas Rt -, con respecto a las ocurridas en pacientes Rt +, indica que no hay diferencias significativas entre los dos grupos ($P = 0,972$), es decir, el riesgo de recaída en Rt - es similar al de Rt +.

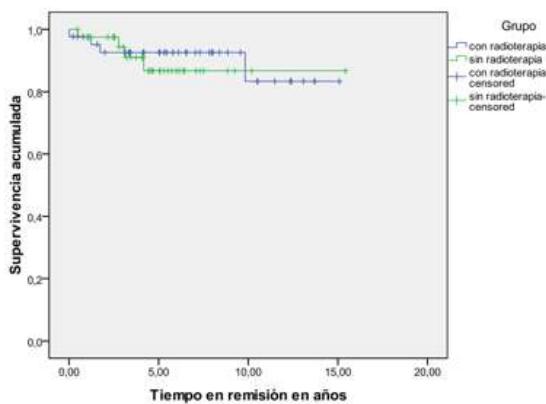


Figura 1. Curva de supervivencia libre de enfermedad según Rt.

CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES QUE HAN SUFRIDO RECAÍDA

Adicionalmente, una caracterización de las recaídas, en líneas generales, indica que

En el grupo Rt +, el TR en promedio fue de 3,2 años, la edad de las pacientes estuvo en el rango entre 67 y 78 años, con un promedio de edad de 71 años, el tamaño histológico en promedio fue de 15,75 mm, el tipo histológico más prevalente fue CDI (2 pacientes), 2 pacientes recibieron hormonoterapia (Ht) adyuvante (Tamoxifeno), las otras dos no recibieron Ht, 3 pacientes presentaron receptores de hormonas

Re + y Rp +, la cuarta paciente fue negativa en ambos receptores.

En el grupo Rt -, el TR fue en promedio es de 2,63 años, la edad de las pacientes estuvo comprendida entre 65 y 82 años, con un promedio de edad de 71,75 años, el tamaño histológico en promedio fue de 14 mm, las modalidades de tipo histológico correspondieron a subtipos diferentes en todos los pacientes, 3 pacientes recibieron Ht adyuvante (Tamoxifeno) la cuarta paciente no recibió Ht, 2 pacientes presentaron receptores de hormonas Re + y Rp +, una paciente fue Re + y Rp -, y una última paciente resultó negativa en ambos receptores. Cuadro 6 y 7.

Cuadro 6. Características de las pacientes con recaída.

Rt	si	0,08	Tipo recaída	Edad (años)	Tam. Hist.	Tipo Hist. (mm)	Ht adyuv.	RE	RP	TR Fenotipo tumoral
si	1,23	A dist.	71	15	CDI	No recibió	+	+		BH
si	1,73	A dist.	78	15	Mixto	Tamoxifeno	+	+		A
si	9,83	A dist.	68	16	CDI	No recibió	-	-		TN
no	0,51	mama contral.	67	17	CDIS_mic	Tamoxifeno	+	+		B
no	2,77	local	69	7	Ca_papilar	No recibió	-	-		CDIS
no	3,09	A dist.	82	15	otro no espec.	Tamoxifeno	+	+		BH
no	4,16	local	71	9	CLI	Tamoxifeno	+	+		A

Cuadro 7. Promedio de edad, tamaño histológico y tiempo en remisión en pacientes que han recaído, según aplicación de Rt.

Variable	Grupo según Radioterapia	N	Promedio	Desviación Estándar
Edad	Si	4	71,0	4,97
	No	4	71,8	7,27
	Total	8	71,4	5,78
Tamaño Histológico	Si	4	15,8	0,96
	No	4	14,0	8,08
	Total	4	14,9	5,41
Tiempo en remisión	Si	4	3,2	4,46
	No	4	2,6	1,53
	Total	4	2,9	3,10

CARACTERÍSTICAS DEL ESTADO ACTUAL DE LAS PACIENTES

En relación con el estado actual de las pacientes, después de 12 años de seguimiento promedio, no se evidencian diferencias entre

quienes han sido irradiadas y las que no ($P = 0,592$). En los dos grupos según irradiación Rt + y Rt -, aproximadamente el 81 % de las pacientes se encuentran vivas sin enfermedad (Cuadro 8).

Cuadro 8. Estado actual de las pacientes según aplicación de Rt.

Estado actual	Grupo total	Rt + (%)	Rt - (%)
Sana	80,0	81,4	78,6
Enferma	1,2	0	2,4
Fallecida	18,8	18,6	19,0
Total	100,0	100,0	100,0

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA GLOBAL (TSG)

A lo largo del período de seguimiento han fallecido cerca del 19,0 % del total de las

participantes en el estudio, con proporciones de similar magnitud en las mujeres irradiadas Rt + (18,6 %), comparadas con el grupo de las no irradiadas Rt - (19,0 %) (Cuadro 9).

Cuadro 9. Distribución de pacientes por estado actual, según aplicación de RT.

Grupo	Total	Fallecidos	%	Vivos	%
Rt +	43	8	18,6	35	81,4
Rt -	42	8	19,0	34	81,0
Total	85	16	18,8	69	81,2

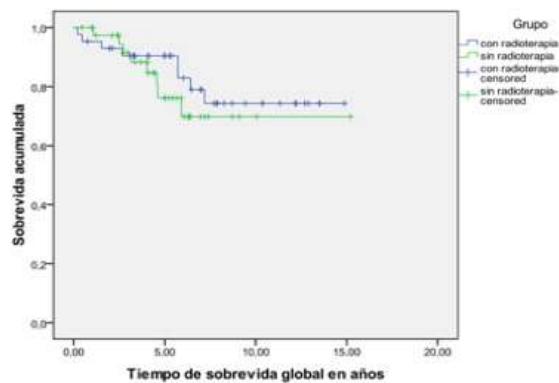
Adicionalmente, con un 95 % de confianza puede afirmarse que el tiempo promedio de SG después de IQ, está comprendido entre 10,8 años y 13,4 años, sin que se observen diferencias en este sentido, entre pacientes irradiadas y las que no (Cuadro 10).

En cuanto a SG, las mujeres sometidas a irradiación y las que no, presentan un comportamiento similar, según lo indican los resultados del *Test Log-Rank* ($P = 0,476$). En

las curvas de supervivencia TSG, (Figura 4), es posible visualizar que hasta cuatro años después de IQ, la probabilidad de supervivencia no difiere entre los grupos comparados, momento a partir del cual se produce una disminución en la supervivencia de pacientes Rt -, comparada con la supervivencia en pacientes Rt +, sin que ello indique diferencias significativas en la supervivencia.

Cuadro 10. Intervalo de confianza para promedio de TSG, según aplicación de Rt

Grupo/RT	Estimación de TSG (años)	Error estándar	Intervalo de confianza del 95 %	
			lim. inf.	lim. sup.
Si	12,2	0,84	10,6	13,8
No	11,8	1,04	9,8	13,9
Total	12,1	0,68	10,8	13,4

**Figura 2.** Curva de Supervivencia global según Rt.

Aun cuando no hay diferencias estadísticamente significativas en el TSG entre los dos grupos comparados, se encuentra que a los 5 años después de IQ, en las pacientes Rt + aproximadamente el 91 % de las pacientes sobrevive, mientras que, para ese mismo momento, en el grupo Rt - la probabilidad de sobrevivir es más baja, cercana a un 83 %. Lo anteriormente expuesto, equivale a señalar que el riesgo absoluto de fallecer instantáneamente a los 5 años, es aproximadamente de 9 % en el primer grupo y de 17 % en el segundo. El riesgo relativo acumulado de fallecer a los 5 años después de IQ en el grupo Rt - respecto del grupo Rt + (RR = 1,79), indica que no existen

diferencias en el riesgo relativo de fallecimiento de las pacientes Rt - con respecto a las de Rt + ($P = 0,318$). A los 10 años, tanto en el grupo de pacientes Rt + como en Rt -, la supervivencia es aproximadamente de 81 %, lo que en términos de riesgo absoluto de muerte indica que el riesgo de fallecer en el entorno de los diez años después de IQ es de 19 % en los pacientes de cada uno de los dos grupos. Adicionalmente, la comparación del riesgo relativo acumulado de fallecer a los 10 años después de IQ en el grupo Rt - respecto del grupo Rt + (RR = 1,03), indica que no existen diferencias en cuanto a ese riesgo entre pacientes Rt - con respecto a las de Rt + ($P = 0,958$).

CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES QUE HAN FALLECIDO

Una caracterización de las pacientes que han fallecido, indica en líneas generales que

En el grupo Rt + el TSG en promedio fue de 3,75 años, la edad de las pacientes estuvo en el rango entre 65 y 89 años, el tamaño histológico en promedio fue de 14,37 mm, el tipo histológico más prevalente fue CDI (63 %), todas las pacientes recibieron hormonoterapia adyuvante (100 %), y la gran mayoría presentó receptores de hormonas Re+ (75,0 %) y Rp+ (62,5 %), Cerb-2 negativo (63 %), Ki67 >14 % (75 %). Según agrupaciones moleculares se encontraron pacientes Luminal A (37,5 %), Luminal BH (25 %), Her-2+TN+Desc. (37,5 %).

En el grupo Rt - el TSG fue de 3,58 años, la edad de las pacientes estuvo comprendida entre 66 y 82 años, el tamaño histológico en promedio fue de 12,38 mm, las modalidades de tipo histológico más prevalentes fueron CDI (25,0 %) y CLI (50,0 %), la mayoría recibió hormonoterapia adyuvante (60 %), y la gran

mayoría presentó receptores de hormonas Re+ (100,0 %) y Rp+ (100,0 %), *Cerb-2* negativo (63 %), Ki67 >14 % (63 %). En términos de agrupaciones moleculares, las categorías más frecuentes fueron Luminal A (50 %), Luminal BH (37,5 %), Luminal B (12,5 %) (Cuadro 11).

Cuadro 11. Características de las pacientes fallecidas.

Radioterapia adyuvante	TSG	Edad (años)	Tam. Hist. (mm)	Tipo Hist.	Hormon. Adyuv.	Re	Rp	Agrupación molecular
SI	0,22	71	17	CDI	Anastrazol	+	+	A
SI	0,47	79	20	CDI	Tamoxifeno	+	-	BH
SI	1,55	65	28	CDI	Tamoxifeno	-	-	TN
SI	2,70	78	15	Mixto	Tamoxifeno	+	+	A
SI	5,72	89	0	CDI	Tamoxifeno	+	+	BH
SI	5,72	89	15	NLR	Tamoxifeno	+	+	HER2+
SI	6,43	71	10	CDI	No especif.	-	-	TN
SI	7,20	68	10	ADC tubular	Tamoxifeno	+	+	A
NO	1,09	66	13	CLI	No especif.	+	+	A
NO	2,52	71	3	CDI	Anastrazol	+	+	A
NO	3,16	71	40	CLI	Tamoxifeno	+	+	BH
NO	4,05	66	7	CDI	Anastrazol	+	+	BH
NO	4,16	72	30	CDI	Tamoxifeno	+	+	B
NO	4,57	67	0	NLR	Tamoxifeno	+	+	A
NO	4,62	82	12	CLI	Tamoxifeno	+	+	BH
NO	5,92	71	9	CLI	Tamoxifeno	+	+	A

DISCUSIÓN

La RT después de cirugía conservadora de la mama, se considera el tratamiento estándar en pacientes con cáncer de mama temprano. Si bien la RT disminuye a la mitad la posibilidad de recurrencia local, la frecuencia de recurrencia en estas pacientes es muy baja, aún sin RT. Es posible que en buena medida el bajo riesgo de recurrencia local posterior a cirugía conservadora, se deba a la proliferación del tratamiento

sistémico ⁽⁹⁾. Montagna y col., ⁽⁹⁾ en estudios recientes han demostrado que en pacientes mayores de 70 años y Re +, se puede omitir la radioterapia posoperatoria, el hecho es que los resultados de omitir la RT en pacientes con bajo riesgo de recurrencia local son inconsistentes, requiriéndose de futuros estudios los cuales ayudarán en la toma de decisiones ⁽⁹⁾. De manera similar, Bhattacharya y col. ⁽¹⁰⁾, concluyen que el objetivo es aplicar la RT adyuvante de acuerdo al riesgo individual de recurrencia local de cada

paciente y la relación riesgo/beneficio posterior a la RT. La inmunohistoquímica y avances en el conocimiento de perfil genómico, nos ayudarán en la selección de pacientes que serían objeto, de acuerdo al riesgo de cada uno de ellos, de prescindir de tratamientos adyuvantes, en este caso, la RT⁽¹⁰⁾.

No obstante, desde hace algunos años, observamos como aparecen publicaciones en la dirección de que pudiera omitirse la RT en algunos tipos de cánceres. Tinterri y col.⁽⁸⁾, publican en 2009 el resultado de un estudio realizado sobre 749 mujeres con edades entre 55 y 75 años, con cáncer de mama, divididas en dos grupos: cirugía conservadora + Rt vs., cirugía conservadora sola. El seguimiento a 5 años, indica recidivas locales ligeramente superior en pacientes sin RT (2,5 % vs. 0,7 %). No hubo diferencias en cuanto a recidivas a distancia ni supervivencia. Más recientemente, Franco y col.⁽¹¹⁾, publican que, si bien la RT posterior a la cirugía conservadora disminuye la probabilidad de recurrencia local y, por ende, mejora la supervivencia, la investigación actual debe ser dirigida a identificar al grupo de mujeres que realmente se beneficien del uso de la RT posoperatoria. Interesante destacar el hecho que la NCCN-2018, establece que los datos maduros de CALGB 9343 respaldan que la lumpectomía y la terapia endocrina son un enfoque aceptable para las mujeres mayores con cáncer de mama en estadio I, RE+ y Her-2, negativo⁽¹²⁾.

En este trabajo, el 80,1 % de las pacientes que no recibió RT, presentaron tumores igual o menor de 20 mm. Igualmente mostraron un porcentaje elevado de Re y Rp, positivos (80,0 %), recibiendo terapia hormonal el 85,7 % de las pacientes. Observamos un significativo porcentaje (78,6 %) de negatividad de sobreexpresión del Her-2 y el 52,4 % de las que se presentaron como Luminal A.

En este estudio se ha encontrado que el tiempo de SLE y el de SG, no difieren entre las

mujeres sometidas a irradiación, lo cual coincide con experiencias similares⁽¹³⁾. En las curvas de supervivencia TSG, es posible visualizar que hasta cuatro años después de IQ, la probabilidad de supervivencia no difiere entre los grupos comparados, momento a partir del cual se produce una disminución en la supervivencia de pacientes Rt-, comparada con la correspondiente en pacientes Rt+, sin que ello indique diferencias significativas en la supervivencia.

A los 10 años, tanto en el grupo de pacientes Rt+ como en el Rt-, la TSG es aproximadamente de 81 % en los dos grupos, lo que, en términos de riesgo absoluto de muerte, indica que el riesgo de fallecer en el entorno de los diez años después de la IQ, es de 19 % en las pacientes de cada uno los dos grupos. El riesgo relativo acumulado de fallecer a los 10 años después de la IQ en el grupo Rt- respecto del grupo Rt+, indica que no existen diferencias en el riesgo relativo de fallecimiento de las pacientes Rt- con respecto a los Rt+ (P=0,958).

RECOMENDACIONES

En nuestro trabajo demostramos que en pacientes de 65 años o más, con diagnóstico de CM portadores de tumores igual o menores a 20 mm, receptores hormonales positivos, Her-2 y axila negativos, con posibilidad de recibir terapia hormonal adyuvante, podría plantearse la posibilidad de omitir la RT como tratamiento adyuvante. Esto sin dejar de reconocer que, con miras al futuro, se esperan conclusiones de trabajos que están evaluando otros parámetros que con seguridad aportarán más información, lo cual nos permitirá tomar decisiones con mayor precisión.

LIMITACIONES

Aun siendo el tiempo de seguimiento suficiente, el número de pacientes es una limitación a la recomendación definitiva.

AGRADECIMIENTOS

Especial agradecimiento a la TSU en Información en salud pública Ariana Ruiz y a los estadísticos Lic. Maura Vásquez y Lic. Guillermo Ramírez, por su contribución a esta investigación.

REFERENCIAS

1. Elomrani F, Zine M, Afif M, Lannaz S, Ouziane I, Mrabti H, et al. Management of early breast cancer in older women: From screening to treatment. *Breast cancer*. 2015;7(7):165-171.
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese R, Deutsch M, Fisher E, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-1241.
3. Corradini S, Niyazi M, Niemoeller O, Li M, Roeder F, Eckel R, et al. Adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery- a comparative effectiveness research study. *Radiother Oncol*. 2015;114(1):28-34.
4. Truong P, Wong E, Bernstein V, Berthelet E, Kader H. Adjuvant radiation therapy after breast-conserving surgery in elderly women with early-stage breast cancer: Controversy or consensus? *Clin Breast Cancer*. 2004;4(6):407-414.
5. Van de Water W, Bastiaannet E, Scholten A, Kiderlen M, de Craen A, Westendorp R, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in older breast patients with early stage breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):786-794.
6. Matuschek C, Bölke E, Haussmann J, Mohrmann S, Nestle-Krämling C, Gerber PA, et al. The benefits of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer-A meta-analysis of randomizes trial. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):60.
7. Prescott RJ, Williams LJ, King CC. When may adjuvant radiotherapy be avoided in operable breast cancer? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006;18(3):191-199.
8. Tinterri C, Gatzemeier W, Zanini V, Regolo L, Pedrazzoli C, Rondini E, et al. Conservative surgery with and without radiotherapy in elderly patients with early-stage breast cancer: A prospective randomised trial. *Breast*. 2009;18(6):373-377.
9. Montagna M, Morrow M. Breast-conserving surgery without radiation therapy for invasive cancer. *Clin Breast Cancer*. 2021;21(2):112-119.
10. Bhattacharya IS, Kirby AM, Bliss JM, Coles CE. Can interrogation of tumour characteristics lead us safety omit adjuvant radiotherapy in patients with early breast cancer? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018;30(3):158-165.
11. Franco P, De Rose F, De Santis MC, Pasinetti N, Lancellotta V, Meduri B, et al. Omission of postoperative radiation after breast conserving surgery: A progressive paradigm shifts towards precision medicine. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2020;8(21):112-119.
12. Goetz M, Gradishar W, Anderson B, Abraham J, Aft R, Allison K, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(2):118-122.
13. Inoue H, Hirano A, Ogura K, Kamimura M, Hattori A, Yukawa H, et al. Breast-conserving surgery without radiation in elderly women with early breast cancer. *Surg Oncol*. 2019;31:22-25.

EXPERIENCIA CON EL USO DE PLATINOS EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO NO METASTÁSICO

GUILLERMO BORGA H, LILIAM VIVAS C, HÉCTOR SALAZAR A, CARLOS SUCRE M, BÁRBARA MARTÍNEZ A, ÁNGELA OTERO V.

SERVICIO DE ONCOLOGÍA ARSUVE S.C. CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

El cáncer de mama triple negativo no metastásico, tiene un comportamiento clínico diferente, donde la rápida progresión y las pocas opciones terapéuticas son factores a considerar. Los platino, se asocian con buenas tasas de respuesta en cáncer de mama triple negativo; siendo la respuesta patológica completa uno de los factores pronóstico más importantes. **OBJETIVO:** Determinar la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama triple negativo no metastásico, que recibieron quimioterapia con un régimen basado en antraciclinas y un esquema combinado de taxanos y platino. **MÉTODO:** Estudio retrospectivo, descriptivo, de cohorte analítico. Se incluyeron 42 pacientes con cáncer de mama triple negativo no metastásico. Se realizó análisis de la supervivencia global a los 3 y 5 años de seguimiento. Se registraron grados de respuesta patológica en las pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante. Se registraron efectos adversos. **RESULTADOS:** La supervivencia global a los 3 y 5 años registró medias de 34,7 meses y 53,4 meses respectivamente. Los pacientes con respuesta patológica completa no registraron fallecidos en el período de seguimiento, con una $P = 0,091$, sin poder demostrar significancia estadística. Los efectos adversos más frecuentes fueron hematológicos, neurológicos y gastrointestinales, con baja incidencia de efectos adversos grado 3-4 (19,52 % con antraciclinas y 19,44 % para la combinación de platino y taxano). **CONCLUSIONES:** En este estudio, parece haber beneficio en términos de respuesta patológica con el uso de platino, a expensas de una toxicidad manejable.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama, triple negativo, carboplatino, supervivencia global.

Recibido: 12/08/2023 Revisado: 11/09/2023

Aceptado para publicación: 15/10/2023

Correspondencia: Dr. Guillermo Borga. Avenida Intercomunal El Hatillo, Centro Médico Docente La Trinidad. Tel: 0414-9211742.
E-mail: borga@arsuve.com

SUMMARY

Non-metastatic has different clinical behavior, where rapid progression and few therapeutic options are factors to consider. Historically, platinum salts are associated with good response rates in patients with triple-negative breast cancer confirming their benefit in terms of overall survival in non-metastatic disease; being the complete pathological response one of the most relevant prognostic factors.

OBJECTIVE: To determine the overall survival of women with non-metastatic triple-negative breast cancer who received chemotherapy with anthracycline-based regimen and a combined taxane-platinum regimen. **METHOD:** A retrospective descriptive study was performed. Our sample population included 42 patients with non-metastatic TNBC.

OS analysis was performed at 3 and 5 years of follow-up. Degrees of pathological response were recorded in patients receiving neoadjuvant therapy. We also registered adverse effects to therapy. **RESULTS:** Overall survival at 3 and 5 years had a media of 34.7 months and 53.4 months, respectively. Patients with pathological complete response did not register deaths in the follow-up period, with a $P = 0.091$, without statistical significance. The most frequent adverse effects were hematological, neurological and gastrointestinal, with low incidence of grade 3-4 adverse effects (19.52 % with anthracyclines and 19.44 % for the combination of platinum and taxanes). **CONCLUSIONS:** In this study, there appears to be benefit in the use of platinum in patients, at the expense of manageable toxicity. The use of platinum as a chemotherapeutic agent in this group of patients is an option to consider.

KEYWORDS: Breast cancer, triple negative, carboplatin, overall survival.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Licens

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en el mundo y es la causa más común de defunciones asociadas con el cáncer entre mujeres a nivel mundial. En EE.UU se reportan para el año 2022, un estimado de 290 560 nuevos casos y un estimado de 43 780 muertes ⁽¹⁾. En Venezuela, la Sociedad Anticancerosa reportó un estimado para el año 2019 de 7 093 nuevos casos y una mortalidad de 2 819 mujeres por cáncer de mama, siendo la primera causa en mujeres y la segunda en causas oncológicas, después del cáncer de próstata ⁽²⁾. La explicación a esta tasa de mortalidad tan alta, podría deberse a una baja detección temprana por los métodos de pesquisa y por ende diagnósticos tardíos y de ahí una mayor presentación en fases avanzadas de la enfermedad, lo cual se traduce en menor supervivencia ⁽²⁾. La enfermedad local, comprendida por T1-T2 N0, tiene un pronóstico diferente a la enfermedad localmente avanzada, incluyendo aquí enfermedad quirúrgica (T3N0 y T3N1) y no quirúrgica (T4 y/o N2-N3) ⁽³⁾. En EE.UU, la prevalencia de la patología localmente avanzada se encuentra entre 2 % y 5 % ⁽¹⁾, mientras que en Venezuela no tenemos registros oficiales de esta enfermedad por estadios. En este aspecto, la neoadyuvancia juega un papel primordial en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado en el intervalo libre de enfermedad (ILE), la supervivencia global (SG) y en la tasa de cirugías conservadoras de la mama (CCM) vs., cirugías radicales ⁽⁴⁾; mientras que, por otro lado, el tratamiento adyuvante sería el estándar en enfermedad local ⁽⁴⁾.

Los regímenes de quimioterapia en pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado se basan, en esquemas con antraciclinas; pues han demostrado a lo largo del tiempo ser una opción adecuada en

términos de respuesta tumoral en SG e ILE ⁽⁵⁾. La *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* ⁽⁶⁾, recomienda el uso de regímenes basados en antraciclinas en neoadyuvancia, para el tratamiento del carcinoma de mama localmente avanzado ⁽⁶⁾. Actualmente, además, aprueba el uso de platino como opción terapéutica en cáncer de mama triple negativo, basado en estudios presentados en los años 2021 y 2022 ⁽⁶⁻⁸⁾.

En vista de la evidencia clínica de la respuesta a platino en cáncer de mama triple negativo ⁽⁹⁾, el servicio de oncología ARSUVÉ S.C. emplea esta maniobra terapéutica desde el año 2014. En Venezuela, no hay datos publicados sobre el uso de platino en este grupo de pacientes, considerando su uso de esta forma en cáncer de mama triple negativo no metastásico.

ANTECEDENTES

Las firmas moleculares del cáncer de mama propuestos por Perou y col. ⁽¹⁰⁾ en el año 1999; terminó de definir elementos que marcaron el pronóstico del cáncer de mama. Siendo la expresión de receptores hormonales (estrógenos y progesterona) y la sobreexpresión de HER2 en la célula tumoral, elementos de importancia capital tanto por su valor predictivo como por su valor pronóstico. En general, se definieron los tumores Luminales (receptores hormonales +), tumores HER2 + y los Triple Negativos (Denominados *Basal-Like*). La presencia de receptores hormonales se asocia con mejor pronóstico; mientras que la sobreexpresión de HER 2+ se asocia con mal pronóstico ⁽¹⁰⁾. La variedad Triple Negativo, históricamente, se ha vinculado con mayor respuesta a tratamiento con sales de platino ⁽⁹⁾.

Durante la historia del tratamiento de cáncer de mama, la quimioterapia siempre fue una opción de tratamiento

posquirúrgico. Sin embargo, en el año 1997, el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project – 18 (NSABP-18)*⁽¹¹⁾, en las 1 523 mujeres fueron aleatorizadas para recibir quimioterapia neoadyuvante vs., quimioterapia adyuvante con Doxorrubicina y Ciclofosfamida (AC). El tamaño tumoral fue reducido en 79 % de las pacientes, evidenciándose respuesta clínica completa en un 36 % y respuesta clínica parcial en un 43 %. Cabe destacar, que el 13 % de las pacientes presentaron respuesta patológica completa. La quimioterapia neoadyuvante permitió alcanzar tasas de respuesta ganglionar en 58 % de las pacientes; asimismo, mayor tasa de cirugías preservadoras vs., el que recibió adyuvancia (68 % vs. 60 %). En el seguimiento de estas pacientes a 5 años, no existieron diferencias en cuanto a incidencia de recaída regional o a distancia, concluyéndose que la neoadyuvancia y la adyuvancia tuvieron las mismas tasas de ILE y SG⁽¹¹⁾.

Por su parte, el protocolo del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project NSABP-27*⁽¹¹⁾, incluyó 2 411 pacientes aleatorizados en tres brazos: AC preoperatorio vs., AC seguido de Docetaxel preoperatorio y un tercer grupo con AC preoperatorio seguido de Docetaxel posoperatorio. Todas las pacientes recibieron tamoxifeno adyuvante por 5 años. La adición de Docetaxel como tratamiento neoadyuvante se asoció con una mayor tasa de respuesta clínica (90,7 % frente a 85,5 % [P≤0,001]), una mayor tasa de respuesta clínica completa (RCC) (63,6 % frente a 40,1 % [P≤0,001]) y respuesta patológica completa (RPC) de 26,1 % frente a 13,7 % (P≤0,001), mayor proporción de pacientes ganglios negativos 58,2 % frente a 50,8 % (P≤0,001), en comparación con el grupo de pacientes que recibieron sólo AC antes de cirugía (brazo I y III). No hubo

diferencias en la tasa de cirugía conservadora de mama (63,1 % en el brazo neoadyuvante con Docetaxel frente a 61,4 % en el de AC solo). La adición de Docetaxel no impactó significativamente la supervivencia libre de enfermedad cuando se analizaron todas las pacientes. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con una RPC, la adición de Docetaxel preoperatorio mostró mayor supervivencia libre de enfermedad local comparado con el esquema de AC, con una reducción del riesgo del 29 %. La RPC se asoció también con una mejor SG y una reducción del riesgo de muerte de 67 % (P≤0,0001) y supervivencia libre de enfermedad con una reducción de riesgo de 55 % (P≤0,0001)⁽¹²⁾. En cuanto a la variedad Triple Negativo, es conocido el beneficio de adicionar una sal de platino al tratamiento con quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos, en pacientes con enfermedad metastásica^(12,13) y en variedades Triple Negativas asociadas a mutación de los genes BRCA⁽¹⁴⁾; sin embargo, su beneficio en términos de SG e ILE en enfermedad local y localmente avanzada no tenía la evidencia clínica suficiente para su recomendación formal. En diciembre de 2022, fue presentado en *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)*, el trabajo de Gupta S. y col., donde se concluye que hay un beneficio neto de 6 % en términos de SG para pacientes con cáncer de mama Triple Negativo localmente avanzado, de agregar Carboplatino al régimen estándar de antraciclinas y taxanos, en tratamiento neoadyuvante⁽⁸⁾.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar las tasas de SG a los 5 años en pacientes con carcinoma de mama local

y localmente avanzado Triple Negativo, que recibieron quimioterapia adyuvante o neoadyuvante, basada en un régimen con antraciclinas, taxanos y platino; durante los años 2014 y 2020 en el servicio de Oncología ARSUVE S.C.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la SG según el estadio clínico al momento del diagnóstico oncológico. Evaluar la respuesta patológica en los casos de tratamiento neoadyuvante. Describir los efectos adversos asociados a los esquemas de quimioterapia.

MÉTODO

TIPO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo transversal, de cohorte analítico.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Se analizaron todas las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo local y localmente avanzado, estadio I, II y III; del servicio de Oncología ARSUVE S.C. con sede en el Instituto Médico La Floresta y Centro Médico Docente La Trinidad, durante los años 2014 y 2020, que recibieron tratamiento con quimioterapia basada en un régimen de antraciclinas y un régimen de taxanos + platino. Se establecieron 2 puntos de corte, para seguimiento de 3 y 5 años, para determinar SG.

PROCEDIMIENTOS

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con cáncer de mama Triple Negativo estadio I, II y III del servicio de Oncología ARSUVE S.C. Se registraron datos demográficos, histológicos, estadificación e inmunohistoquímica de dichos pacientes. Se consideró Triple

Negativo, cualquier tumor con negatividad para receptores de estrógenos, receptores de progesterona y HER2. Se aceptaron como régimen con antraciclicos los esquemas AC, FEC (5-Flourouracilo, Epirubicina y Ciclofosfamida) y FAC (5-Fluorouracilo, Doxorubicina y Ciclofosfamida) durante 4-6 ciclos de tratamiento. El régimen con taxanos, se aceptaron los medicamentos Paclitaxel y Docetaxel, asociados a una sal de platino, como Carboplatino y Cisplatino, por un total de 4 ciclos de tratamiento.

Se permitió el uso de estimulantes de factores de colonia de granulocitos a criterios del oncólogo tratante. Se permitió tratamiento a título adyuvante y neoadyuvante. Se registró la respuesta patológica en los casos de tratamiento neoadyuvante. Las pacientes debían recibir tratamiento con RTE a consideración de especialista en radioterapia. Se distribuyeron los pacientes según estadificación. Se calcularon ILE y SG para seguimiento de 3 y 5 años. Se define ILE desde el momento del tratamiento oncológico definitivo (cirugía) hasta la recaída, muerte o pérdida del seguimiento. Se define SG como el tiempo entre el diagnóstico y la muerte del paciente. Se realiza estadificación según la normativa TNM 2010⁽³⁾. Se documentaron parámetros de respuesta a tratamiento oncológico y recaída, según criterios RECIST 1.1⁽¹⁴⁾. Se registran eventos adversos al tratamiento bajo los criterios de la CTCAE v5.0.

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO ADECUADO

Se incluyeron en un formato de recolección de datos los datos de cada historia clínica para su posterior análisis. Los datos de los pacientes fueron organizados y registrados utilizando el programa Excel de Microsoft Office 365. Se presentaron los datos en

Figuras de barras. Se realizaron cálculos de medias y se determinó la moda. Los datos fueron representados en valores absolutos y/o valores relativos según cada caso. Para la presentación del ILE y SG, se emplea la gráfica de Kaplan-Meier. Se realizó análisis de significancia estadística con la prueba exacta de Fisher, con un IC de 95 % para una $P<0,05$.

RESULTADOS

Se evaluaron las historias médicas de 55 pacientes con cáncer de mama entre los estadios I; II; III; que recibieron tratamiento con un régimen de antraciclinas, seguido de un esquema basado en taxanos y platino. De estos 55 pacientes, 13 fueron excluidos: 6 no recibieron antraciclinas, 5 recibieron tratamiento incompleto y 2 recibieron Capecitabina. Para un total de 42 pacientes incluidos, la media de edad fue 54,1 años (DE $\pm 12,04$). En su clasificación por estadios, 3 pacientes eran estadio IA (7,14 %), en el estadio II se registraron 17 pacientes estadio IIA (40,48 %) y estadio IIB (19,05 %), y en el estadio III, 5 pacientes tenían estadio IIIA (11,9 %), IIIB 7 pacientes (16,67 %) y IIIC 2 pacientes (4,76 %) (Figura 1). Se evalúan los regímenes de quimioterapia, para las antraciclinas, 39 recibieron esquema AC (92,86 %), 2 recibieron esquema FEC (4,76 %) y 1 paciente con esquema FAC (2,38 %); mientras que para la combinación de taxanos y platino, 40 pacientes recibieron Paclitaxel y Carboplatino (95,25 %) y 2 pacientes Docetaxel y Carboplatino (4,76 %) (Figura 2). De los 42 pacientes, 24 recibieron tratamiento adyuvante (57,14 %) y 18 pacientes neoadyuvante (42,86 %) (Figura 3). Del total de pacientes en neoadyuvancia, se registraron 10 respuestas patológicas

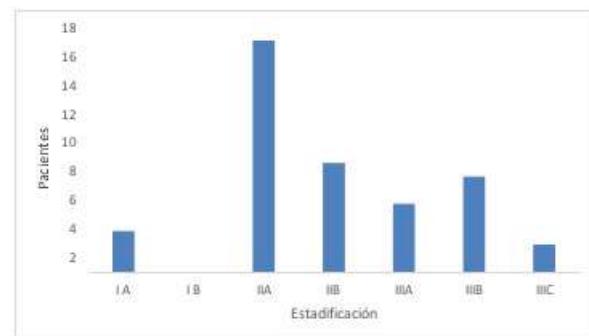


Figura 1. Distribución de las pacientes con cáncer de mama triple negativo según estadificación.

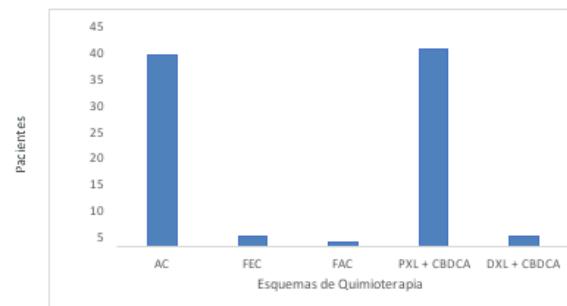


Figura 2. Distribución de las pacientes con cáncer de mama triple negativo según esquemas de tratamiento.

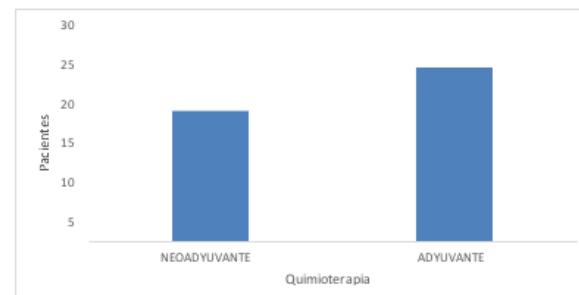


Figura 3. Distribución de las pacientes con cáncer de mama triple negativo según maniobra de tratamiento.

parciales (55,56 %) y 8 respuestas patológicas completas (44,44 %) (Figura 4).

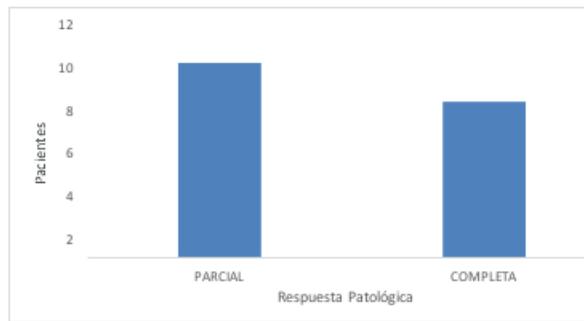


Figura 4. Distribución de las pacientes con cáncer de mama triple negativo según respuesta patológica, que recibieron tratamiento neoadyuvante.

Del total de pacientes, 42 tuvieron un seguimiento de 3 años y 30 pacientes tuvieron un seguimiento de 5 años. Se representan los resultados de SG para un seguimiento de 3 años y 5 años en Figura de Kaplan Meier (Figura 5 y 6). En el seguimiento para 3 años, incluidos 42 pacientes, se obtiene una media de SG de 34,7 meses; mientras que, para el grupo de pacientes con seguimiento de 5 años, la SG media fue de 53,4 meses. Para la evaluación de la SG, las pacientes se clasificaron por estadios. De los pacientes con respuesta patológica completa, ninguno presentó recaída local ni a distancia durante su seguimiento; mientras que 4 con respuesta patológica parcial fallecieron durante el seguimiento. Se realizó un cuadro de 2 x 2 para 1 grado de libertad con un IC de 95 %, para evaluar significancia estadística por la prueba exacta de Fisher, obteniéndose un valor de 0,0915 ($P > 0,05$), por lo que no se pudo demostrar significancia estadística. No hubo diferencias en términos de SG entre

pacientes que recibieron neoadyuvancia vs., adyuvancia, registrándose 3 pacientes en cada grupo que fallecieron durante el seguimiento.

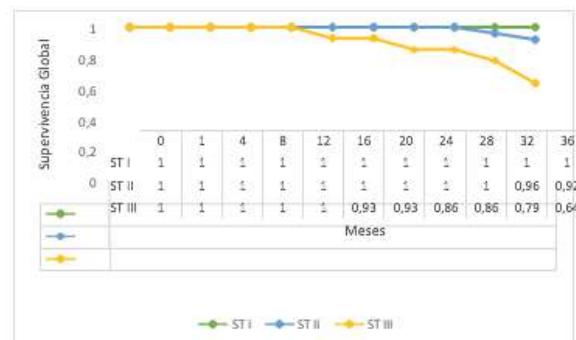


Figura 5. Kaplan Meier. SG para un seguimiento de 3 años de las pacientes con cáncer de mama Triple Negativo.

Supervivencia global media a los 3 años de 34,7 meses.

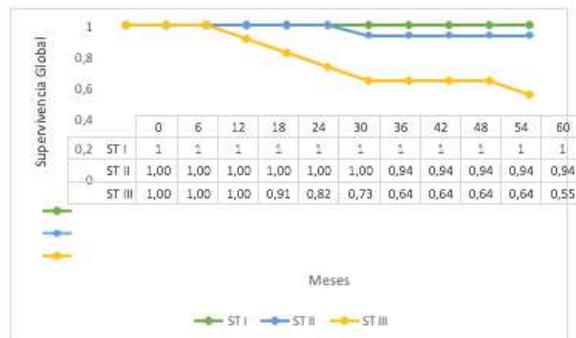


Figura 6. Kaplan Meier. SG para un seguimiento de 5 años de las pacientes con cáncer de mama Triple Negativo.

Supervivencia global media a los 5 años de 53,4 meses.

En cuanto a los efectos adversos, con los esquemas basados en antracíclicos, la toxicidad hematológica fue la de mayor

incidencia, con 36 pacientes (85,71 %), siendo la toxicidad grado 1 y grado 2 las más frecuentes. La toxicidad gastrointestinal fue la segunda con mayor frecuencia, registrándose diarrea, náuseas y hepatitis. Sólo 1 paciente presentó cardiotoxicidad, clasificada como grado 4. Por otro lado,

en los esquemas basados con taxanos y platino, 35 pacientes presentaron toxicidad hematológica (83,3 %), seguido de la toxicidad neurológica, presentada por 18 pacientes (42,8 %) y finalmente la toxicidad gastrointestinal, siendo la diarrea y la hepatitis las más frecuentes (Cuadro 1).

Cuadro 1. Frecuencia de efectos adversos de las pacientes con cáncer de mama Triple Negativo que recibieron quimioterapia.

QUIMIOTERAPIA	TOXICIDAD	GRADO	PACIENTES	%
ANTACÍCLICOS	TOXICIDAD HEMATOLÓGICA	G1	10	24,39
		G2	18	43,90
		G3	4	9,76
		G4	4	9,76
	TOXICIDAD GASTROINTESTINAL	G1	2	4,88
		G2	1	2,44
		G1	1	2,44
	HEPATITIS CARDIOTOXICIDAD	G4	1	2,44
		G1	12	29,27
TAXANOS Y PLATINOS	TOXICIDAD HEMATOLÓGICA	G2	18	43,90
		G3	5	12,20
		G1	1	2,44
	TOXICIDAD GASTROINTESTINAL	G2	1	2,44
		G1	6	14,63
		G2	2	4,88
	HEPATITIS	G3	1	2,44
		G1	11	26,83
		G2	5	12,20
	NEUROTOXICIDAD	G3	2	4,88
		G1	1	2,44
		G2	1	2,44

CTCAE v5.0

DISCUSIÓN

En este trabajo, la mayoría de las pacientes con cáncer de mama Triple Negativo, fueron estadio II (59,53 %), y recibieron tratamiento

con QT adyuvante o neoadyuvante, con un esquema basado en antraciclinas y un régimen de taxanos asociado a platino. En este trabajo, 100 % de las pacientes presentaron algún grado de respuesta patológica, de los

cuáles 55,56 % fueron respuestas parciales y 44,44 % de respuestas completas, posterior a tratamiento con neoadyuvancia. Al igual que lo expuesto por Fisher B y col. ⁽⁵⁾, en el protocolo del NSABP-17, donde registraron respuesta clínica en 80 % de los pacientes, obteniéndose 9 % de pacientes con respuesta patológica completa.

De los 8 pacientes que registraron respuesta patológica completa, todos se encuentran vivos después de 5 años de seguimiento; mientras que, de los 10 pacientes con respuesta patológica parcial, sólo 6 se encuentran vivos después de 5 años de seguimiento sin demostrarse en este estudio significancia estadística. La experiencia de Bear H y col. ⁽¹¹⁾, en el protocolo del NSABP-B27, donde incluyen un taxano en el tratamiento con antraciclinas, se logró incrementar la respuesta clínica a 90,7 % y la respuesta patológica completa hasta un 26,1 %. Estos resultados son más cercanos a los obtenidos en nuestro estudio la diferencia en mayor número de respuestas patológicas completas en nuestro trabajo, puede deberse a la acción de las sales de platino como parte del esquema de tratamiento. Lo publicado por Loibl S y col. ⁽¹⁶⁾

⁽¹⁶⁾ sugiere que la adición de sales de platino a la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama Triple Negativo, incrementa las tasas de respuesta patológica completa (53 %); lo cual se compara con nuestra experiencia.

La respuesta patológica completa es uno de los factores pronósticos más importantes, cobrando aún más importancia en cáncer de mama Triple Negativo, tal como lo señalan Cortazar P y col. ⁽¹⁷⁾, donde la respuesta patológica completa se asocia con mejoría de la SG, con un *HR* de 0,24. Nuestro estudio es de un solo brazo y solo refleja la

experiencia de nuestro servicio; sin embargo, parecen ser hallazgos comparables con la bibliografía. Hasta ahora, el mayor poder de evidencia del beneficio del uso de platino en el tratamiento del cáncer de mama Triple Negativo fue publicado por Gupta S y col. ⁽⁸⁾, quienes demuestran un beneficio de 6 % en términos de SG.

En cuanto a los efectos adversos, registramos alta incidencia de efectos adversos hematológicos en el tratamiento con antraciclinas (85,71 %); registrándose solamente 19,52 % de toxicidad grado 3-4, estas cifras fueron menores a lo consultado en la bibliografía ⁽⁷⁻¹⁷⁾. Esto puede deberse al uso G-CSF y eritropoyetina a discreción del oncólogo tratante. Por su parte, el régimen con taxanos y platino, solo registraron toxicidades grado 3-4, tipo hematológica en un 12,2 %, neurológica en 4,8 % y hepática en 2,44 %.

La quimioterapia con sales de platino en cáncer de mama Triple Negativo, siempre ha tenido un rol importante, demostrándose en enfermedad metastásica beneficios en tasas de respuesta y SG; este beneficio se ha confirmado en enfermedad localmente avanzada. En este trabajo observamos altas tasas de respuestas patológicas completas, uno de los factores pronóstico de mayor impacto en SG; a expensas de efectos adversos manejables, con baja incidencia de toxicidad grado 3 y 4. Ciertamente, esta experiencia tiene baja potencia estadística, sin embargo, los resultados son comparables con la bibliografía consultada; por lo que, incluir sales de platino al tratamiento de pacientes con cáncer de mama Triple Negativo con quimioterapia en estadio I, II y III, es una opción a considerar.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *Ca Cancer J Clin.* 2022;72:7-33.
2. Sociedad Anticancerosa de Venezuela. Boletín de los Pronósticos de la Mortalidad Incidencia de Cáncer en Venezuela 2019. Disponible en: URL: <https://www.cancervenezuela.org/publicaciones/pronosticos-mortalidad-incidencia-cancer-venezuela-2019/>
3. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471-1474.
4. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Kau SW, Frye DK, Hortobagyi GN. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: The MD Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer.* 2004;4(6):415-419.
5. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese R, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J Clin Oncol.* 1997;15:2483-2493.
6. NCCN Guidelines Version 1.2023 Breast Cancer 01/27/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved. NCCN Guidelines®. Fecha de consulta: 2/1/2023. Disponible en: URL: www.ncc.org.
7. Sharma P, Kimler BF, O'Dea A, Nye L, Wang YY, Yoder R, et al. Randomized phase II trial of anthracycline-free and anthracycline-containing neoadjuvant carboplatin chemotherapy regimens in stage I-III triple negative breast cancer (NeoSTOP). *Clin Cancer Res.* 2021;27:975-982.
8. Gupta S, Nita S, Hawaldar R, Vanmali V, Parmar V, Gulia S, et al. Addition of platinum to sequential taxane-anthracycline neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer: A phase III randomized controlled trial. *Cancer Res.* 2023;83(5 Suppl):GS5-01
9. O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, Miller KD, Rugo HS, Neubauer M, et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:3840-3847.
10. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406 (6797):747-752.
11. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas E, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4165-4174.
12. Tian H, Ma D, Tan X, Yan W, Wu X, He C, et al. Platinum and taxane based adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in early Triple-Negative breast cancer: A narrative review. *Front Pharmacol.* 2021;12:770663.
13. Zhang J, Yao L, Liu Y, Ouyang T, Li J, Wang T, et al. Impact of the addition of carboplatin to anthracycline-taxane-based neoadjuvant chemotherapy on survival in BRCA1/2-mutated triple-negative breast cancer. *Int J Cancer.* 2021;148(4):941-949.
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-247.
15. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. Published: November 27. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Disponible en: URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
16. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): A randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):497-509.
17. 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.

RADIOTERAPIA EXTERNA HIPOFRACCIONADA EN TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA ESTADIO PRECOZ Y LOCALMENTE AVANZADO

MARÍA J SARMIENTO G, SARA C OTT I, LAURA AGUIRRE P, ANDRÉS VERA G, NELSON URDANETA L, LAURA J RUAN S.

SERVICIO DE RADIOTERAPIA "DR. ENRIQUE GUITÉRREZ" CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD, UNIDAD DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA GURVE INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA, FÍSICA MÉDICA C.A. CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: Actualización en tratamiento del cáncer de mama estadio precoz y localmente avanzado con radioterapia externa hipofraccionada. **MÉTODO:** Revisión retrospectiva 929 historias con cáncer de mama precoz y localmente avanzado con cirugía preservadora oncológica/ mastectomía radical más radioterapia hipofraccionada adyuvante, entre 2009 - 2022; tratadas con radioterapia conformada 3D a la glándula mamaria/pared costal, dosis de 42,56 Gy en 16 fracciones con +/- boost al lecho tumoral. Radioterapia hipofraccionada a fosa supraclavicular en ganglios positivos. **RESULTADOS:** 879 pacientes. Mediana edad 60 años. 786 (89,41 %) cáncer precoz, más frecuente estadio IA (60,2 %) 93 (10,58 %) localmente avanzado. 779 (88,62 %) carcinoma infiltrante. Cirugía preservadora en 92,03 %, mastectomía parcial oncológica + ganglio centinela 65,1 % y mastectomía radical 7,73 %. 69,1 % de lesiones T1. Dermatitis aguda grado I 66,2 % 13,76 % dermatitis crónica grado I. Tiempo máximo de seguimiento >120 meses. Control locoregional mama precoz 5 y 10 años 98,8 %; localmente avanzado 90,7 %. Sobrevida causa específica mama precoz 5 y 10 años 97,6 % 96,4 % respectivamente; localmente avanzado 5- 10 años 79,26 % - 52,8 %. Sobrevida global para precoz 5 - 10 años 96,5 % 93,9 % avanzado 74,8 % 49,8 % respectivamente. **CONCLUSIÓN:** La radioterapia hipofraccionada adyuvante ha demostrado ser efectiva, con resultados comparables al fraccionamiento convencional. En 13 años de experiencia, demostraron que el control locoregional, sobrevida causa específica. global, complicaciones y resultados estéticos son excelentes y similares a la literatura internacional.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, radioterapia, hipofraccionamiento, sobrevida.

Recibido: 04/08/2023 Revisado: 05/09/2023

Aceptado para publicación: 11/11/2023

Correspondencia: Dra. María Sarmiento. Servicio de Radioterapia "Dr. Enrique Guitérrez" Centro Médico Docente La Trinidad.

SUMMARY

OBJECTIVE: Update on the treatment of early and locally advanced breast cancer with hypofractionated external radiotherapy. **METHOD:** It is a retrospective review of 929 histories with early and locally advanced breast cancer with oncological sparing surgery/radical mastectomy plus adjuvant hypofractionated radiotherapy, between 2009 - 2022; treated with 3D conformal radiotherapy to the mammary gland/costal wall, dose of 42.56 Gy in 16 fractions with +/- boost to tumor bed. Hypofractionated radiation therapy to supraclavicular fossa in positive nodes. **RESULTS:** 879 patients. Middle age 60 years. In 786 (89.41 %) early cancer, more frequent stage IA (60.2 %) 93 (10.58 %) locally advanced. 779 (88.62 %) infiltrating carcinoma. Preserving surgery in 92.03 %, oncological partial mastectomy + sentinel node 65.1 % and radical mastectomy 7.73 %. 69.1 % of T1 lesions. Acute dermatitis grade I 66.2 % 13.76 % chronic dermatitis grade I. Maximum follow-up time >120 months . Early breast locoregional control 5 and 10 years 98.8 %; locally advanced 90.7 %. Early cause-specific breast survival 5 and 10 years 97.6 % 96.4 % respectively, locally advanced 5-10 years 79.26 % - 52.8 %. Overall survival for early 5 - 10 years 96.5 % 93.9 % advanced 74.8 % 49.8 % respectively. **CONCLUSION:** The adjuvant hypofractionated radiation therapy been shown to be effective, with results comparable to the conventional fractionation. In 13 years of experience, they demonstrated that locoregional control, survival causes specific. Overall, complications and aesthetic results are excellent and similar to the international literature.

KEY WORDS: Cancer, breast, radiotherapy, hypofractionated, survival.

E-mail: msarmiento@radioterapia.com.ve

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Licens*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más común a nivel mundial, una de cada doce mujeres será diagnosticada con esta patología a lo largo de su vida; según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se identificaron más de dos millones de nuevos casos en el año 2020 con una mortalidad superior al 25 %. En mujeres jóvenes se ha descrito que 1 de cada 200 mujeres será diagnosticada con CM antes de los 40 años, siendo esto un indicador de pronóstico desfavorable ^(1,2).

Lima SM, y col., realizaron un trabajo de investigación en 2021 en el que concluyeron que la tasa global de mortalidad por CM aumentó 0,23 % por año y la incidencia se incrementó un 1,44 % entre 1990 y 2017 ⁽³⁾.

El tratamiento del CM es multidisciplinario; la Sociedad Americana de Cirugía Oncológica (2021) ⁽⁴⁾ revisó 19 000 publicaciones de pacientes con CM, seleccionando 30 estudios encontrando que el 58,7 % de las mismas fueron tratadas con mastectomía parcial oncológica (MPO) y radioterapia (RT) vs. 41,3 % que se trataron solo con mastectomía radical (MR), concluyendo que el grupo de pacientes sometidas a tratamiento combinado de MPO y RT tuvo mejor sobrevida global (SG) que aquellas que se sometieron únicamente a mastectomía.

La RT como terapia adyuvante en el cáncer de mama precoz (CMP), convencionalmente se administró a dosis diarias de 1,8 Gy - 2 Gy durante 5 semanas, en 25 fracciones, alcanzando un total de dosis total de 50 Gy, con o sin dosis de refuerzo al lecho tumoral. Con la evolución de la tecnología en RT y la búsqueda de escalar tratamiento, se han propuesto los esquemas de radioterapia hipofraccionada (RT HF). Es decir, aumentar la dosis diaria de radiación, con disminución del número total de fracciones con acortamiento del tiempo de tratamiento. Ensayos

clínicos aleatorizados fase III han demostrado la eficacia y seguridad de estos esquemas HF ^(5,6).

START Trial A ⁽⁵⁾ comparó el fraccionamiento de RT convencional, 2 Gy/día hasta 50 Gy vs. 41, 60 Gy o 39 Gy en 13 fracciones de 3,2 Gy/día o 3 Gy/día, con un seguimiento de 8 años, concluyendo que la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y la SG fueron similares en ambos grupos. *El START Trial B* ⁽⁶⁾ encontró que el esquema de HF ofrecía tasas de recidiva tumoral locorregional, efectos adversos tardíos y cosméticos tan favorables como el fraccionamiento convencional.

El grupo canadiense ⁽⁷⁾ comparó el esquema de hipofraccionamiento de 42,5 Gy en 16 fracciones a razón de 2,66 Gy/día vs., el fraccionamiento convencional de 50 Gy en 25 fracciones a razón de 2 Gy/día, en 1 234 pacientes con CMP evidenciando que la incidencia acumulada de recidiva local fue de 6,2 % y 6,7 % respectivamente, con un seguimiento de 10 años. Concluyen que el esquema de HF no es inferior al tratamiento estándar en pacientes con CMP posterior a MPO.

López S y col., ⁽⁸⁾ realizaron una revisión retrospectiva de 449 casos de pacientes con diagnóstico de CMP, tratadas con esquema de HF 42,56 Gy en 16 fracciones, seguida de 3 dosis adicionales dirigidas al lecho tumoral, completando un total de 50,54 Gy, en el período 2009-2015, concluyeron que la SG a 5 años fue de 95,6 % y la SLE 94 %, control locorregional 99,6 % con pocas complicaciones cutáneas, determinando que la RT HF no es inferior a los esquemas de fraccionamiento convencional.

Debido a los excelentes resultados en cuanto a efecto radiobiológico de los esquemas HF, se ha extrapolado esta experiencia del uso de este fraccionamiento a los pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (CMLA).

Cassidy RJ y col. ⁽⁹⁾ evaluaron 3 447 pacientes con CM T3N0 de las cuales el 47,8 % fueron tratadas con radioterapia posmamectomía

(RTPM) vs., no RT, determinando que la SG a 5 años fue de 86,3 % RTPM vs. 66,4 % para no RTPM ($P <0,01$), estadísticamente significativa independientemente de la edad, grado histológico, tamaño del tumor, margen quirúrgico y administración de quimioterapia o terapia hormonal.

Maiti S y col.⁽¹⁰⁾ evaluaron el uso de esquemas hipofraccionados posmamectomía en CMLA vs., el esquema convencional de 25 fracciones, en pacientes con quimioterapia neoadyuvante y/o adyuvante; La recurrencia a 3 años fue similar en los dos grupos, SLE media de 235 semanas para HF vs. 230 para tratamiento convencional, concluyendo que el HF era efectivo en este grupo de pacientes.

Investigadores de la Academia China de Ciencias Médicas presentaron en la Sociedad Americana de Radioterapia Oncológica (ASTRO) 2017⁽¹¹⁾ el uso de HF en CM estadio III sin reconstrucción mamaria tratadas con HF vs., fraccionamiento convencional, no evidenciando diferencias significativas en la recurrencia locorregional a los 5 años, con toxicidad similar en ambos grupos.

En el presente trabajo, se expondrán los resultados actualizados de nuestra experiencia en los últimos 13 años, de las pacientes tratadas con esquema de hipofraccionamiento en el Servicio de Radioterapia “Dr. Enrique Gutiérrez” del Centro Médico Docente La Trinidad (CMDL) y la Unidad de Radioterapia Oncológica GURVE ubicada en el Instituto Médico La Floresta (IMLF).

MÉTODO

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias de las pacientes con diagnóstico de CM, tratadas con RTHF en el período marzo 2009 - noviembre 2022.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de cáncer de mama estadio precoz y localmente avanzado.

- Pacientes tratadas con esquemas hipofraccionados
- Ganglios negativos o positivos.

Criterios de exclusión

- Paciente con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.
- Paciente con enfermedades del colágeno.
- Pacientes irradiadas previamente.

Se revisaron 929 historias clínicas de pacientes diagnosticadas con CM estadio precoz y CMLA que recibieron RT adyuvante con esquema HF de 2009 a 2022. Fueron excluidas 51 pacientes por tener enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y haber sido tratadas con esquemas no hipofraccionados. Todas las pacientes fueron tratadas en acelerador lineal (AL) de energía dual, empleando fotones para irradiar la glándula mamaria/pared costal, áreas de drenaje y electrones o fotones para la dosis adicional al lecho del tumor (*boost*) en los pacientes que lo ameritaron.

Posterior a la cirugía, se administra RT con técnica conformada con planificación 3D (RTC3D). A todas las pacientes se les realizó tomografía computarizada (TC) de tórax con o sin contraste en inmovilizador de mama; se delimitaron los volúmenes blancos: glándula mamaria y lecho o pared costal, fosa supraclavicular (FSC) según fuera el caso y los órganos a riesgo (OAR): pulmones, corazón, médula espinal y esófago, en cada una de las pacientes. Para la planificación del tratamiento radiante posterior a cirugía preservadora, el volumen tumoral clínico (CTV) incluye toda la glándula mamaria, la cual se delimita mediante marcadores fiduciarios. El volumen de planificación (PTV) incluye el CTV más un margen de 2 cm en sentido cráneo caudal. En las pacientes posmamectomía el CTV incluye la pared costal y/o FSC y el PTV es el CTV más margen para corregir las incertidumbres del posicionamiento. Se emplearon campos tangenciales para el tratamiento de la mama/

pared costal y campo directo para la FSC, los cuales se conforman a través del colimador multiláminas para disminuir la irradiación de los OAR (pulmón y corazón) (Figura 1 y 2). Por medio de histogramas dosis-volumen se evalúa la dosimetría, a nivel los volúmenes descritos.

Las pacientes fueron tratadas en su mayoría en posición supina con uso de soporte de mama y en algunos casos de mamas péndulas y voluminosas se utilizó la posición prona, en un soporte en el cual la mama a tratar queda suspendida.

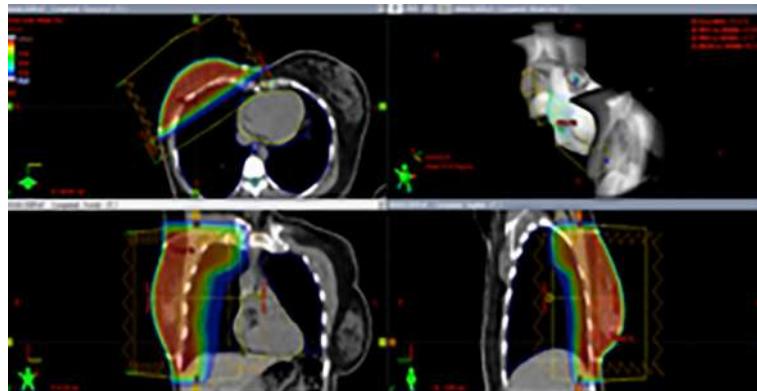


Figura 1. Femenina de 42 años con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de mama derecha, MPO más GC T1cN0M0, estadio IA (RE+, RP+, Her2neu -) Tratamiento radiante con técnica conformada 3D. Se observa la distribución de la dosis en el área a tratar (colores rojos), con disminución significativa en la irradiación de OAR (tonalidad verde y azul).

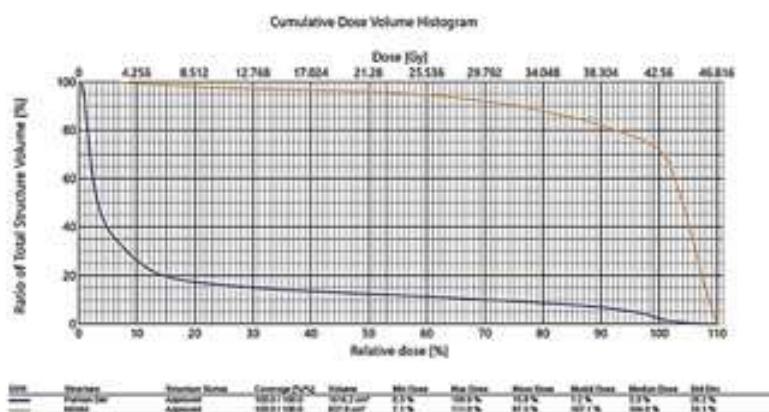


Figura 2. Histograma dosis volumen.

Utilizamos el esquema del grupo canadiense ⁽⁷⁾, administrando una dosis de 42,6 Gy en 16 fracciones de 2,66 Gy a toda la

glándula mamaria; hicimos una modificación a dicho esquema administrando 3 fracciones adicionales al lecho tumoral para un total de

50,54 Gy. Para esta dosis de refuerzo o *boost* se utilizan electrones o fotones de acuerdo a la profundidad del lecho tumoral. En las pacientes mastectomizadas administramos una dosis de 42,6 Gy en 16 fracciones de 2,66 Gy con o sin *boost*.

El seguimiento de nuestras pacientes, se realizó con los datos de las historias médicas de los servicios de radioterapia, contacto vía telefónica / correo electrónico e información a través de los médicos referentes.

Se hizo análisis de los datos demográficos, clínicos y de la terapéutica administrada, presentando los resultados de control locorregional, SCE, SG y complicaciones agudas y crónicas del tratamiento.

Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central como, promedio, mediana y rangos. La dispersión de datos se estimó con desviación estándar. Para las variables cualitativas se obtuvo frecuencias. Finalmente, para el análisis de SCE y SLE se utilizó el estadístico Kaplan- Meier y las comparaciones se realizaron con *Long Rank Test*.

La SCE y SLE se calcularon usando el estadístico de Kaplan- Meier. Se usó un programa de cálculo *SPSS versión 22* y *Microsoft Excel*.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 929 historias de pacientes tratadas con RT HF adyuvante en CM, se excluyeron 51 pacientes porque no cumplían con los criterios de inclusión. 809 (92,03 %) pacientes tratadas con cirugía preservadora, de las cuales 65,1 % fueron MPO más ganglio centinela (GC) y 68 (7,73 %) MR, entre el período marzo 2009 - noviembre 2022. La mediana de edad fue 60 años con un rango entre 28-91 años.

Se clasificaron por estadios según el sistema de estadificación la *American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8^a edición*⁽¹²⁾, la mayoría de las pacientes fueron estadios precoces 89,41 % (786), siendo el estadio IA el más frecuente con

60,2 %, seguido del estadio IIA 18,2 %. Los estadios avanzados representan el 10,58 % (93).

Cuadro 1. Clasificación por estadios

ESTADIO	N	(%)
0	89	10,12
IA	530	60,2
IB	4	1,05
IIA	163	18,54
IIB	32	3,64
IIIA	29	3,29
IIIB	21	2,38
IIIC	11	1,25
TOTAL	879	100,00

El carcinoma infiltrante estuvo presente en 88,62 % de las pacientes. No se realizó revisión de la muestra histopatológica.

Cuadro 2. Distribución histopatológica

HISTOLOGÍA	N	(%)
Ca ductal <i>in situ</i>	89	10,12
Ca infiltrante	779	88,62
Otros	6	0,68
No especifica	5	0,56
TOTAL	879	100,00

El tiempo máximo de seguimiento fue superior a 120 meses en 168 pacientes (19,11 %). El tiempo promedio de seguimiento fue de 33,5 meses, con un rango de 0,40 – 163,10 meses, debido al aumento de la población en los últimos años, por lo que no existe el tiempo suficiente para lograr seguimientos más altos.

742 pacientes (84,41 %) se encuentran vivas sin enfermedad (VSE), de las cuales 206 (27,7%) tienen un seguimiento < 6 meses. Se registraron 10 (1,13 %) pacientes vivas con enfermedad a distancia (VCE), 13 (1,48 %) muertas con

enfermedad (MCE) y 10 (1,14 %) muertas sin enfermedad (MSE).

Cuadro 3. Estatus de las pacientes

Estatus de las pacientes	N	%
Viva sin enfermedad (VSE)	742	84,41
Viva con enfermedad (VCE)	10	1,14
Muerta con enfermedad (MCE)	13	1,48
Muerta sin enfermedad (MSE)	10	1,14
No evaluable	104	11,84
TOTAL	879	100,00

COMPLICACIONES

La toxicidad aguda y tardía fue clasificada según los criterios del Grupo de Radioterapia Oncológica (RTOG) ⁽¹³⁾, tanto para las pacientes CMP como para CMLA, 222 pacientes (25,3 %) no presentaron ningún tipo de complicación durante tratamiento. La complicación aguda más frecuente es la alteración en piel, la radiodermatitis grado I tipo eritema se observó en 582 pacientes (66,2 %), seguida de radiodermatitis grado II en 56 pacientes (6,4 %) y radiodermatitis grado III en 6 pacientes (0,7 %). En 5 pacientes (0,6 %) se presentó mastalgia, prurito e hipersensibilidad.

Cuadro 4. Complicaciones agudas

Radiodermatitis	N	%
Grado		
0	222	25,3
I (Eritema)	582	66,2
II (Descamación húmeda)	56	6,4
III (Descamación confluente)	6	0,7
Otras*	5	0,6
No especifican	8	0,9
Total	879	100,0

* Otras: mastalgia, hipersensibilidad, prurito

376 pacientes (66,31 %) no presentaron complicaciones crónicas. 78 pacientes (13,7 %) presentaron con mayor frecuencia radiodermatitis grado I, asociada a resequedad y cambios de pigmentación a nivel de la piel de la mama; radiodermatitis grado II en un 0,18 % y fibrosis en 3,70 % de los casos; en 16,05 % de las pacientes no hubo registro de complicaciones en la historia. Debemos destacar, que luego de haber pasado 24 meses del tratamiento de RT, se observa que el número de pacientes con complicaciones en piel disminuye considerablemente.

Cuadro 5. Complicaciones crónicas

Complicación	N	%
Radiodermatitis grado I	78	8,87
Radiodermatitis grado II	1	0,11
Fibrosis	21	2,38
Otros	15	1,70
Segundo primario	8	0,91
No evaluable	380	43,23
Ninguna	376	42,77
Total	879	100,00

El control locorregional en pacientes con estadio precoz fue del 98,8 % y en los estadios avanzados de 90,7 % (Figura 3). La SCE para estadio precoz tratadas con RT HF adyuvante a los 5 años y 10 años fue de 97,6 % y 96,4 % respectivamente, con un tiempo promedio de sobrevida de 159,3 meses IC: 95 %; para estadios avanzados la SCE a los 5 y 10 años fue de 79,2 % y 52,8 % respectivamente, con un tiempo promedio de sobrevida de 86,9 meses IC: 95 % (Figura 4).

Para el grupo de CMP, la SG a los 5 años y 10 años, luego de haber recibido RT HF fue de 96,5 % y 93,9 % respectivamente, siendo el tiempo medio de SG 154,9 meses IC: 95 %

(150,9:158,8) (Figura 5). En las pacientes con CMLA, la SG a los 5 años y 10 años, luego de haber recibido RT HF fue de 74,8 % y 49,8 % respectivamente, con un tiempo medio de SG de 82,9 meses IC: 95 % (54,0: 111,8).

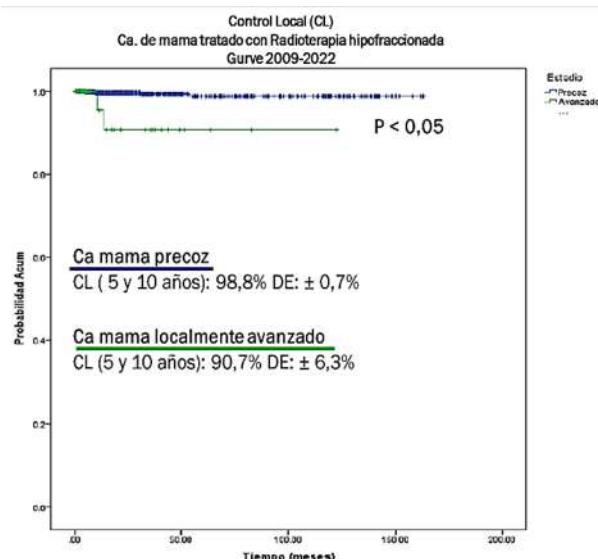


Figura 3. Control local.

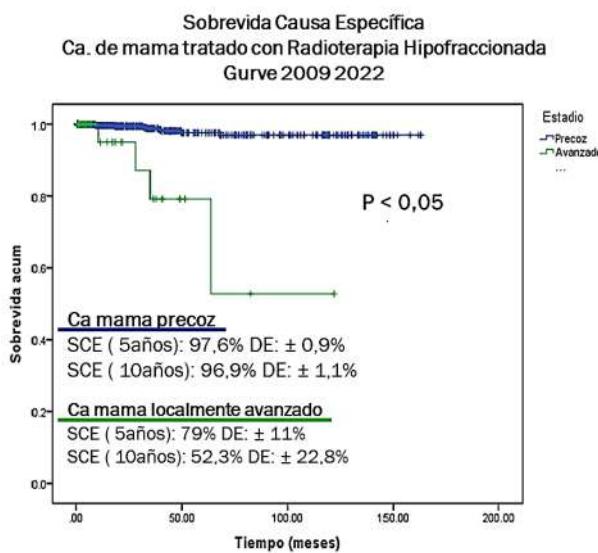


Figura 4. SCE.

Sobrevida Global
Ca. de mama tratado con Radioterapia Hipofraccionada
Gurve 2009-2022

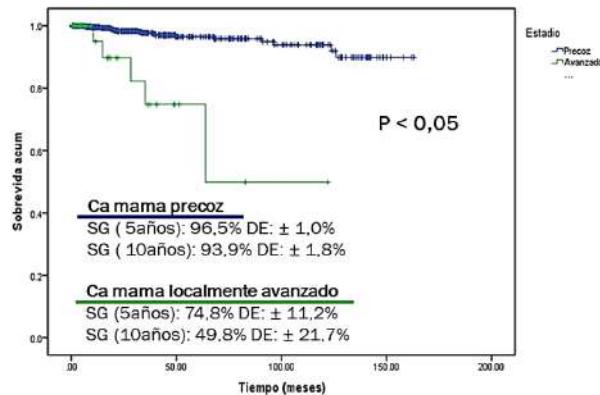


Figura 5. SG.

DISCUSIÓN

Predecir la respuesta radiobiológica es un desafío en RT, el modelo lineal cuadrático ha sido validado por datos experimentales y clínicos, siendo utilizado principalmente para estimar dosis equivalentes y para predecir la probabilidad de control tumoral y de complicaciones sobre el tejido normal. El tejido mamario tiene una relación alfa/beta (α/β) baja, lo que lo hace sensible a la modificación de la dosis por fracción. Un incremento leve de la dosis diaria por fracción, disminuyendo la dosis total, es equivalente al fraccionamiento convencional con respecto al control local y las complicaciones tardías. Se debe destacar que independientemente del sitio de localización del tumor, histologías similares, muestran consistentemente valores similares de α/β (14).

START Trial A (5) evaluaron 2 236 pacientes con tumores pT1-T3, N0-N1 y compararon el fraccionamiento de RT convencional, 2 Gy/día hasta 50 Gy vs. 41,60 Gy o 39 Gy en 13 fracciones de 3,2 Gy/día o 3 Gy/día, con un

seguimiento de 8 años, concluyeron que la SLE y la SG fueron similares en ambos grupos. En el *START Trial B*⁽⁶⁾ se comparó el esquema convencional 50 Gy a razón de 2 Gy/día vs. 40 Gy a razón de 2,67 Gy/día, encontrando que el esquema de hipofraccionamiento ofrecía tasas de recidiva tumoral locorregional, efectos adversos tardíos y cosméticos tan favorables como el fraccionamiento convencional.

El grupo canadiense⁽⁷⁾ comparando el esquema de hipofraccionamiento de 42,5 Gy en 16 fracciones a razón de 2,66 Gy/día vs., el fraccionamiento convencional de 50 Gy en 25 fracciones a razón de 2 Gy/día, evidenció que 10 años después del tratamiento la incidencia acumulada de recidiva local fue de 6,2 % y 6,7 % respectivamente, siendo los resultados obtenidos con RTHF no inferiores a la RT convencional. En cuanto a los resultados cosméticos el 71,3 % de las pacientes tratadas con RT convencional y 69,8 % de las pacientes tratadas con RTHF tuvieron un excelente resultado cosmético, concluyendo que la RTHF a toda la mama no es inferior que el tratamiento con RT convencional posterior a MPO.

Cante D y col.,⁽¹⁵⁾ analizaron el uso de HF con *boost* concomitante en carcinoma ductal *in situ* (CDIS), márgenes negativos y principalmente de bajo grado, en 82 pacientes, con una mediana de seguimiento que fue de 11,2 años (5-15 años) reportando una recurrencia local del 11 %, siendo el 78 % de las mismas carcinoma invasivo.

Maiti S y col.,⁽¹⁰⁾ compararon la RT convencional y el esquema hipofraccionado posterior a mastectomía, en pacientes con CM localmente avanzado. 222 mujeres tratadas aleatoriamente con RTHF (40 Gy en 15 fracciones) y RT convencional (50 Gy en 25 fracciones) después de MRM junto con quimioterapia neoadyuvante y/o adyuvante. La mediana de seguimiento para las pacientes en el grupo convencional fue de 178 semanas, mientras que las tratadas con esquema hipofraccionado

fue de 182 semanas. La recurrencia a tres años fue similar en los dos brazos, la SLE en las pacientes tratadas de forma convencional fue de 230 semanas y en las hipofraccionadas 235 semanas, con un cociente de riesgos instantáneos 1,01 (IC 95 % = 0,32 - 3,19; P= 0,987).

En *ASTRO 2017* fue presentado un ensayo aleatorizado de la Academia de Ciencias Médicas de China⁽¹¹⁾ que comparó la RT posterior a mastectomía HF (43,5 Gy en 15 fracciones) con fraccionamiento convencional posmastectomía (50 Gy en 25 fracciones) en pacientes diagnosticadas con CM estadio III sin reconstrucción mamaria. No se evidenciaron diferencias significativas en la recurrencia locorregional a los 5 años, la toxicidad presentada fue similar en ambos grupos.

En nuestros resultados obtenidos en 879 con CMP y CMLA encontramos que los resultados en cuanto al control local SG, SCE y toxicidad, son comparables los esquemas de tratamiento convencional y los resultados encontrados en la literatura internacional. La SCE en CMP pos tratamiento preservador fue de a los 5 años y 10 años fue de 97,6 % y 96,4 % respectivamente, IC:95 % con un control local de 98,8 %. Para las pacientes con CMLA tratadas con RTHF la SCE a los 5 años y 10 años fue de 79,2,6 % y 52,8 % respectivamente, IC: 95 %, con un control local de 90,7 %. En cuanto a las complicaciones agudas, la más frecuente fue eritema grado I en un 66,2 % de los casos, con buenos resultados cosméticos.

Concluimos que en nuestra experiencia consideramos que el uso de esquemas de HF es seguro y eficaz en pacientes con CMP y CMLA; estos tratamientos ameritan el uso de RT guiada por imágenes con alta tecnología, así como un personal médico y físico médico capacitado para la planificación. En un futuro se presentarán los resultados de su uso en pacientes con reconstrucción mamaria. Los resultados obtenidos en las pacientes con CMLA promueven el uso de este esquema en dichas pacientes.

El HF es un tratamiento seguro en cuanto al control local, SCE, SG y toxicidad para las pacientes con CM, nos permite acortar el tiempo total de tratamiento y lo proponemos para los pacientes con CMLA.

REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud (2021) Cáncer de Mama, World Health Organization. World Health Organization. Disponible en: URL: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
- Sopik V. International variation in breast cancer incidence and mortality in young women. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;186(2):497-507. doi: 10.1007/s10549-020-06003-8.
- Lima SM, Kehm RD, and Terry MB. Global Breast Cancer Incidence and mortality trends by region, age-groups, and fertility patterns. *EClinicalMedicine.* 2021;38:100985. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100985
- De la Cruz Ku G, Karamchandani M, Chambergo-Michilot D, Narvaez-Rojas A, Jonczyk M, Príncipe-Meneses F, et al. Does breast-conserving surgery with radiotherapy have a better survival than mastectomy? A meta-analysis of more than 1,500,000 patients. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(10):6163-6188.
- START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK standardization of breast radiotherapy (START) trial A of radiotherapy hypo-fractionation for treatment of early breast cancer: A randomized trial. *Lancet Oncol.* 2008;9(4):331-341.
- START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK standardization of breast radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomized trial. *Lancet Oncol.* 2008;371(9618):1098-1107.
- Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(6):513-520.
- López V, Ott I S, Aguirre LP, Urdaneta LN, Vera G A, Ruan SL. Radioterapia hipofraccionada en tratamiento preservador del cáncer de mama estadio precoz experiencia de 6 años. *Rev Venez Oncol.* 2017;29(1):22-31.
- Cassidy R, Liu Y, Kahn ST, Jegadeesh NK1, Liu X, Subhedar PD, et al. The role of postmastectomy radiotherapy in women with pathologic T3N0M0 breast cancer. *Cancer.* 2017;123(15):2829-2839.
- Maiti S, Meyur S, Mandal BC, Lekshmi R, Susmita S, Biswas S, et al. Comparison of conventional and hypofractionated radiation after mastectomy in locally advanced breast cancer: A prospective randomised study on dosimetric evaluation and treatment outcome. *Journal of Radiotherapy in Practice.* 2020;(1):30-38.
- Sayan M, Yehia ZA, Ohri N, Haffty B. Hypofractionated postmastectomy radiation therapy. *Adv Radiat Oncol.* 2020;6(1):100618.
- Amin MB, Edge SB, Greene FL, Compton C, Gershenwald JE, Robert K Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-99.
- Cox JD, Stetz JA, Pajak TF. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341-1346.
- van Leeuwen CM, Oei AL, Crezee J, Bel A, Franken NA, Stalpers LJ, et al. The Alfa and beta of tumours: A review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):96.
- Cante D, Paolini M, Piva C, Petrucci E, Radici L, Ferrario S, et al. Hypofractionation and concomitant boost in ductal carcinoma *in situ* (DCIS): Analysis of a prospective case series with long-term follow-up. *Life (Basel).* 2022;12(6):889.

EXPERIENCIA EN EL MANEJO DEL CARCINOMA LARÍNGEO PRECOZ

SHARON D BATAILLE M, LAURA VÁSQUEZ L, ANDREA C BARRIOS R, GERARDO M SALAS R, MARICRUZ GONZÁLEZ M, MARCOS GUERRA C.

SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA “DR. ALFREDO CELIS PÉREZ”, CIUDAD HOSPITALARIA “DR. ENRIQUE TEJERA”, VALENCIA, ESTADO CARABOBO, VENEZUELA

RESUMEN

El cáncer laríngeo precoz puede ser manejado a través de radioterapia, siendo este, el tratamiento de elección, tenemos como alternativas laringectomías parciales abiertas o cerradas. **OBJETIVO:** Evaluar la experiencia en los pacientes manejados con carcinoma de laríngeo precoz. **MÉTODO:** Estudio de tipo descriptivo con diseño retrospectivo y longitudinal, se incluyeron 14 pacientes con cáncer laríngeo en etapa precoz, I y II según la AJCC, manejados entre los años 2011- 2021. **RESULTADOS:** Se registró una edad media de 57,59 años. Todos del sexo masculino. El 85,71 % reportaron diagnóstico histológico de carcinoma epidermoide. El 78,57 % de los pacientes eran estadio I glótico. En su mayoría, tratados con laringectomía parcial cordectomía por laringofisura 35,71 %. El 66,66 % se realizó decanulación entre los 11-12 días, la tolerancia de la vía oral fue realizada entre los 4-8 días en el 55,55 % de los pacientes. **DISCUSIÓN:** La radioterapia es el tratamiento de elección para el manejo de carcinoma laríngeo precoz a diferencia de nuestro estudio donde predominó la laringectomía parcial abierta. **CONCLUSIÓN:** Las laringectomías parciales abiertas, cordectomías por microcirugía laríngea y radioterapia son alternativas seguras en el manejo del carcinoma laríngeo precoz, permitiendo control oncológico y conservación de las funciones de la laringe. Es de importancia considerar el manejo multidisciplinario y aspectos, tales como extensión de la enfermedad, condición general del paciente para el éxito de la cirugía

PALABRAS CLAVE: Cáncer, laringe, precoz, laringectomía parcial, radioterapia.

SUMMARY

The early laryngeal cancer can be managed through the radiotherapy, this being the treatment of choice, we have open or closed partial laryngectomies as alternatives. **OBJECTIVE:** To evaluate the experience of the patients managed with the early laryngeal carcinoma. **METHOD:** A descriptive study with a retrospective and longitudinal design created, which included 14 patients with early stage of the laryngeal cancer stage I and II according to the AJCC, handled between the years 2011-2021. **RESULTS:** An average age of 57.59 years old gained. All the patients were male. In 85.71 % reported a histological diagnosis of the epidermoid carcinoma. The 78.57 % of the patients were stage I glottic. Most of them treated with partial laryngectomy cordectomy for laryngofissure 35.71 %. The 66.66 % underwent de-cannulation between 11-12 days; the oral tolerance achieved between 4-8 days in 55.55 % of the patients. **DISCUSSION:** The radiotherapy is the treatment of choice for the management of early laryngeal carcinoma, unlike our study where open partial laryngectomy predominated. **CONCLUSIONS:** The open partial laryngectomies, cordectomy for laryngeal microsurgery and the radiotherapy are safe alternatives in the management of the early laryngeal carcinoma, allowing oncological control and the preservation of laryngeal functions. It is important to consider the multidisciplinary management and aspects, such as the extent of the disease, the general condition of the patient for the success of the surgery treatment.

KEY WORDS: Cancer, laryngeal, early, partial laryngectomy, radiotherapy.

Recibido: 12/10/2023 Revisado: 19/09/2023

Aceptado para publicación: 11/11/2023

Correspondencia: Dra. Sharon D Bataille M. Servicio de Otorrinolaringología “Dr. Alfredo Celis Pérez” Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” Valencia, Estado Carabobo. E-mail: Sharon_bataille@hotmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Licens*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de laringe es la neoplasia maligna más común de cabeza y cuello. Es responsable de una incidencia aproximada de 136 000 casos nuevos al año y 73 500 muertes anuales en todo el mundo. El tipo histológico predominante es el carcinoma epidermoide (90 %) y, al momento del diagnóstico, el 50 % de los pacientes presenta una enfermedad localizada ^(1,2).

Esta neoplasia ocupa el undécimo lugar de cáncer en el sexo masculino, con una relación 7:1 entre la quinta y séptima década de la vida. Ocupa la sexta causa de muerte por cáncer en hombres y la octava en mujeres. La etiología del mismo está estrechamente relacionada al consumo de tabaco, alcohol y actualmente con el Virus del Papiloma Humano (VPH) ^(1,2).

Uno de los aspectos más importantes en la cirugía preservadora de órgano en cáncer de laringe es la conservación de sus funciones a corto y a largo plazo sin comprometer el control oncológico, logrando así, el mantenimiento de la respiración en su forma natural, con el pase del aire por el sistema de turbinas de las fosas nasales, la voz, la deglución, y la protección de la vía aérea sin el uso permanente de una cánula de traqueotomía ^(2,3).

Los pacientes con estadios tempranos del cáncer de laringe acuden a consulta por presencia de disfonía progresiva. Según la clasificación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), los estadios tempranos son aquellos I y II, en los cuales el tumor no provoca fijación cordal, no compromete cartílago ni presenta enfermedad ganglionar, teniendo esto en cuenta el pronóstico dependerá en la estadificación TNM ⁽⁴⁻⁶⁾.

El compromiso de la comisura anterior (CA) en el cáncer de cuerda vocal es un problema aún no resuelto. Existe controversia acerca de cuál es la mejor terapia: radioterapia (RT) o cirugía, sea esta abierta o endoscópica con láser. En estos

casos el uso de la RT, según algunos autores, no es bueno e informan que la supervivencia a los 5 años en el cáncer glótico, con y sin compromiso de la CA, es de 55 % y 90 %, respectivamente ⁽⁵⁾. En cambio, otros autores en cánceres de glotis tratados con RT no encuentran que la supervivencia dependa del compromiso de la CA. Con el uso del láser el problema es similar ⁽⁷⁾. Autores como Pradenas y col., informan de una recurrencia del 28 % si existe compromiso de la CA y sólo de 13 % en caso contrario ⁽⁸⁾.

Dentro de las alternativas terapéuticas en el carcinoma precoz, se utiliza una estrategia de tratamiento unimodal que incluye RT y las laringectomías parciales (LP). El tratamiento del carcinoma *in situ* y T1, pueden ser manejados con cordectomías endoscópicas con técnica fría láser CO₂. Las LP abiertas se clasifican en técnicas horizontales y verticales. La técnica a usar dependerá de la edad, del TNM, enfermedades asociadas, en ellas se busca preservar la función sin sacrificar la supervivencia ^(9,10).

Las LP son alternativas quirúrgicas para el manejo tumoral de la laringe en estadios precoz y en estadios avanzados siempre que se realice en el candidato ideal. Por tal motivo, es necesario precisar los criterios de selección del paciente susceptible al tratamiento preservador de una laringe funcional y establecer patrones de evaluación de la respuesta para decidir el mejor tratamiento definitivo en forma oportuna ^(9,10).

El manejo del cáncer de laringe debe ser multidisciplinario en sus distintas etapas del diagnóstico y tratamiento, tomando en cuenta todas las especialidades que deben participar en el manejo de cáncer de laringe y sus repercusiones. La Sociedad Venezolana de Oncología ha propuesto un consenso para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de laringe, con la participación de otorrinolaringólogos, imagenólogos, patólogos, médicos nucleares, cirujanos de cabeza y cuello, radioterapeutas, oncólogos médicos, psiquiatras, paliativistas, fisioterapeutas, entre otros especialistas ⁽¹¹⁾.

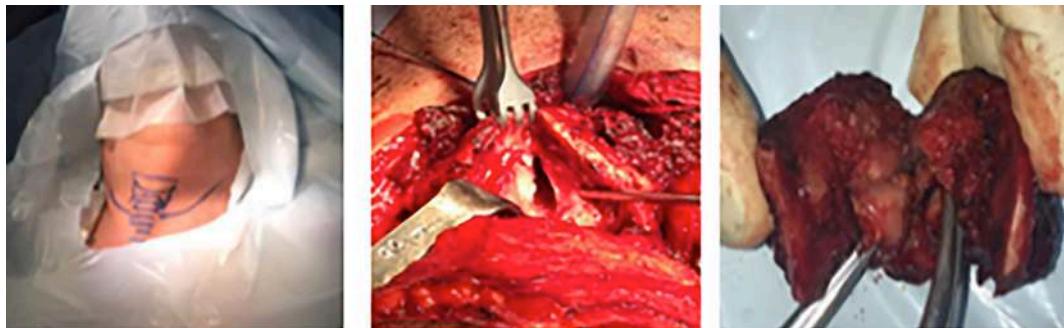


Figura 1, 2, 3. Laringectomía parcial supracricoidea + cricohioidoepiglottopexia (CHEP).

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El objetivo de este trabajo es evaluar la experiencia de los pacientes manejados con carcinoma de laríngeo precoz del Servicio de Otorrinolaringología “Dr. Alfredo Celis Pérez”, de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”.

Caracterizar a los pacientes estudiados a partir de la edad, sexo, consumo de tabaco, tipo histológico, tiempo de aparición de síntomas, frecuencia de localización primaria del tumor y los estadios.

Describir las características del manejo del carcinoma laríngeo precoz.

Señalar las características posoperatorias (inicio de la vía oral, decanulación, supervivencia y recidiva al año, 3 años y 5 años)

MÉTODO

Se diseñó un estudio de tipo descriptivo y con un diseño retrospectivo y longitudinal, donde se incluyeron 14 pacientes con cáncer laríngeo en etapa precoz, I y II según la AJCC⁽⁴⁾, manejados entre los años 2011 -2021 en nuestra institución. Se analizaron las historias clínicas, elaborando un formulario individual acorde a los objetivos del estudio.

Para la recolección de datos se siguieron los siguientes pasos:

1. Solicitud de permiso al servicio de otorrinolaringología “Dr. Alfredo Celis Pérez” de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”.
2. Solicitud de permiso al servicio de historias médicas para la selección de las historias clínicas de pacientes del estudio.
3. Revisión de las historias clínicas y obtención de datos mediante instrumento de recolección.

RESULTADOS

Se registró una edad media de 59,57 años, con una edad mínima de 42 años y una máxima de 70 años. En su mayoría, estaban en una edad entre 56 -65 años (57,14 = 8 casos). Todos los pacientes tenían como antecedentes hábitos tabáquicos y eran del sexo masculino (14 casos). El 85,71 % reportaron un diagnóstico histológico de carcinoma epidermoide (12 casos), el 7,14 % reportó carcinoma sarcomatoide (1 caso) y el 7,14 % reportó paraganglioma (1 caso). Con respecto al estadio tumoral, el 78,57 % de los pacientes eran estadio I glótico (11 casos) y el 21,42 % de los pacientes eran estadio II supraglóticos (3 casos). En cuanto a la clasificación TNM, el 71,42 % de los pacientes era T1aN0M0 (10 casos).

Cuadro 1. Caracterización de los pacientes estudiados con carcinoma laríngeo precoz.

Edad (años)	f	%
Menores 55	3	21,42
56 - 65	8	57,14
65 - 75	3	21,42
Promedio (rango)	59,57 (42 - 70)	
Sexo	f %	
Femenino	0 0	
Masculino	14 100	
Hábitos tabáquicos		
Si	14 100	
No	0 0	
Diagnóstico histológico	f %	
Carcinoma epidermoide	12 85,71	
Carcinoma sarcomatoide	1 7,14	
Paraganglioma	1 7,14	
Estadio	f %	
Estadio I glótico	11 78,57	
Estadio II supraglótico	3 21,42	
TNM	f %	
T1aN0M0	10 71,42	
T1bN0M0	1 7,14	
T2N0M0	3 21,42	
Total	14 100	

Con respecto al manejo conservador, en su mayoría, fue tratado con laringectomía parcial cordecomía por laringofisura 35,71 % (5 casos), el 21,04 % recibió RT (3 casos), el 14,28 % se le realizó microcirugía laríngea cordecomía tipo 1 (2 casos), el 14,28 % fue tratado con laringectomía parcial supracricoidea + CHEP (2 casos), el 7,14 % fue sometido laringectomía parcial supraglótica (1 caso) y el 7,14 % fue sometido laringectomía parcial vertical frontolateral.

De los 9 pacientes sometidos a LP abierta, el 66,66 % se realizó la decanulación entre los 11-12 días, el 22,22 % se realizó en menos de 10 días y el 11,11 % mayor a los 13 días. Con respecto a la tolerancia de la vía oral, en su

mayoría estaba comprendido entre los 4-8 días, 55,55 % (5 casos) y el 28,57 % tuvieron una tolerancia a la vía oral entre 9-12 días (4 casos).

Cuadro 2. Descripción de las características propias manejo del carcinoma precoz.

Tratamiento conservador	f	%
Radioterapia	3	21,04
Microcirugía laríngea		
cordecomía tipo 1 endoscópica	2	14,28
Laringectomía parcial		
supracricoidea +		
cricohioidoepiglottopexia (CHEP)	2	14,28
Laringectomía parcial supraglótica	1	7,14
Laringectomía parcial		
cordecomía por laringofisura	5	35,71
Laringectomía parcial vertical		
fronto-lateral	1	7,14
Total	14	100,00

Cuadro 3. Análisis de las características posope- ratorias.

Decanulación en pacientes sometidos LP abierta	f	%
Menores 10 días	2	22,22
11-12 días	6	66,66
Mayor a 13 días	1	11,11
Total	9	100,00
Tolerancia de la vía oral	f %	
Menor a 3 días	0 0	
4-8 días	5 55,55	
9-12 días	4 28,57	
Total	9 100,00	
Supervivencia	f %	
Al año	14 100,00	
3 años	8 61,5	
5 años	8 61,5	
Recidiva	f %	
Al año	0 0	
3 años	0 0	
5 años	0 0	

De los 14 pacientes incluidos en el estudio, tuvieron una tasa de supervivencia al año de 100 %, el 61,5 % (8 casos) fueron los únicos que se les realizó seguimiento, con supervivencia a los 3 años y 5 años. No se evidenció recidiva en los 14 pacientes del estudio al año, ni en los 8 pacientes que se realizó seguimiento a los 3 y 5 años.

DISCUSIÓN

Las LP abiertas, cordectomías por microcirugía laríngea y RT son alternativas seguras en el manejo del carcinoma laríngeo precoz, que nos permite ofrecerle al paciente control oncológico, conservar la función del órgano y evitar el impacto físico y emocional de tener estoma permanente, además de ser un tratamiento menos agresivo, garantizan un control local y regional, sin cambios en la supervivencia según Mata JF y col. ⁽¹²⁾, y Piquet JJ ⁽¹³⁾.

De los 14 pacientes seleccionados para este estudio, el sexo masculino representa el 100 %, y la edad media 59,57 años hallazgo similar al estudio de Sarmiento P y col. ⁽¹⁴⁾. En cuanto a los hábitos psicobiológicos, el 100 % de los pacientes tenían hábitos tabáquicos como antecedente, correlacionándolo con el estudio Fernández G y col. ⁽¹⁵⁾ donde prevalece este hábito en el paciente con cáncer laríngeo.

Con respecto al diagnóstico anatomo-patológico, el carcinoma epidermoide tuvo mayor prevalencia en un 84,6 % similar al estudio realizado por Celedón C y col. ⁽¹⁶⁾. Las muestras fueron enviadas para servicio externo de anatomía patológica, en vista que en nuestro centro no contamos con disponibilidad. El 78,57 % de los pacientes eran estadio I glóticos (11 casos) a diferencia del estudio de Cardemil F y col. ⁽¹⁷⁾ donde prevalece el cáncer supraglótico.

El manejo conservador de nuestro estudio predominó la LP cordectomía por laringofisura

35,71 % (5 casos), el 21,04 % recibió RT (3 casos), el 14,28 % se les realizó microcirugía laríngea cordectomía tipo 1 (2 casos), el 14,28 % fue tratado con LP supracricoidea + CHEP (2 casos), el 7,14 % fue sometido a LP supraglótica (1 caso) y el 7,14 % fue sometido a LP vertical fronto-lateral; en relación con las modalidades de tratamiento del cáncer laríngeo precoz, se semejan al trabajo realizado por Saraniti C y col. ⁽¹⁸⁾ y se diferencian de los trabajos realizados por Forastiere A y col. ⁽¹⁹⁾, Patel T y col. ⁽²⁰⁾ donde predominan el manejo conservador con RT, y se diferencia con los estudios de Ambrosch P y col. ⁽²¹⁾ donde hacen referencia sobre la microcirugía láser transoral con resultados oncológicos favorables en comparación con la cirugía abierta preservadora, sin embargo, es necesario considerar que la elección del tratamiento en nuestro país, se realiza a través de un acuerdo informado entre el paciente y médico tratante, lo cual está relacionado con múltiples factores, entre ellos, la disponibilidad del tratamiento oncológico con RT, equipos y los elevados costos que representa, en comparación con la cirugía.

En el primer año la supervivencia fue de 100 %, solo se realizó seguimiento a 8 de los 14 pacientes durante 5 años, sin evidencia de recidiva. En nuestro estudio los pacientes fueron referidos a terapia fonatoria, con control mensual por 6 meses, sin embargo, en los pacientes con RT se logró evidenciar una mejor preservación de la voz.

Concluimos en que las LP abiertas, cordectomías por microcirugía laríngea y RT, son alternativas seguras en el manejo del carcinoma laríngeo precoz, a pesar de la casuística escasa hasta la fecha de las mismas, impresionan ser un procedimiento seguro desde punto de vista oncológico, y además permite la conservación de las funciones de la laringe a corto y a largo plazo sin el uso permanente de una cánula de traqueotomía. Destacamos la importancia

del trabajo y el manejo multidisciplinario (foniatría, neumonólogo, gastroenterólogo, psiquiatría, nutricionista, anatómopatólogo, médico internista, radioterapeuta). Además de considerar múltiples aspectos, tales como extensión de la enfermedad, y la condición general del paciente para el éxito de la cirugía

REFERENCIAS

1. Garriga G, Brito A. Tumores de cabeza y cuello: un enfoque práctico. Disponible en: URL: <http://tumoresdecabezaycuelloatlas.blogspot.com/>
2. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21590.
3. Gurrola H, Miranda A, Villavicencio M, Nuñez G, Juárez A. Outcome of multidisciplinary treatment in laryngeal cancer. Retrospective study with 10-years follow-up. Cir. 2020;88(4):461-466.
4. AJCC. Etapas del cáncer de laringe Disponible en: URL: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-laringe-e-hipofaringe/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>.
5. García M, Romero E, Mantilla A, Gallegos J. Laringectomía subtotal supracricoidea. La importancia del análisis histopatológico. Gac Mex Oncol. 2014 [citado 10 agosto 2021];13(3):167-171. Disponible en: URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2014/am143c.pdf>
6. Rodrigo J, Coca A, Suarez C. El papel actual de la cirugía parcial como estrategia de preservación funcional en el carcinoma de laringe. Acta Otorrinolaringológica Española. 2011 [citado 13 septiembre 2021];62(3):231-238. Disponible en: URL: https://www.researchgate.net/publication/237988080_El_papel_actual_de_la_cirugia_parcial_como_estrategia_de_preservacion_funcional_en_el_carcinoma_de_laringe
7. Salas G, Berretini L, Gonzalez H, Tamayo G, Duval R, Romero H. Laringectomías parciales una alternativa quirúrgica en tumores de la laringe. Revisión de 4 casos clínicos. Rev Venez Oncol. 2018;30(1):57-60.
8. Pradenas M, Vallejos M, Rahal M, Cisternas A. Cáncer de laringe e hipofaringe. Experiencia del Hospital Barros Luco-Trudeau 1990-2001. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. 2004;64:13-20.
9. Bron L, Brossard E, Monnier P, Pasche P. Supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy with cricohyoidopexy for glottic and supraglottic carcinoma. Laryngoscope. 2000;110(4):627-634.
10. Rodríguez JA, Barreras RD, Casañola RO, Peña C, Llerena S. Cirugía conservadora de laringe. Experiencia del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico 'Comandante Faustino Pérez Hernández'. 2005-2012. Rev Méd Electrón. 2016;38(2):166-176.
11. Gallegos J, Cruz I, Ortiz A, Minauro, G, Arias H, Pichardo P. Cirugía conservadora de laringe en pacientes candidatos a tratamiento combinado con quimio-radiación por cáncer laringeo. Cirugía y cirujanos. 2016;84(2):96-101.
12. Mata J, Agudo E, Canela C, García J, Manzo A, Rodríguez A, et al. Consenso nacional sobre cáncer de laringe diagnóstico y tratamiento. Rev Venez Oncol. 2012;24(1):64-95.
13. Piquet JJ. Laryngectomies partielles, subtotales et totales. Editions techniques- Encycl Med Chir (Paris, France), Techniques chirurgicales- Tête et cou. 1993:46-360.
14. Sarmiento P, Verdecchia D, Perfetti W, Fernández A, Scarton J, Tellez R, et al. Experiencia de 14 años en laringectomía horizontal supracricoidea Rev Venez Oncol. 2015;27(4):226-231.
15. Fernández G, Ortiz I, Carmina E. Factores predisponentes de la disfonía por hiperfunción laringea en pacientes adultos. Hospital Universitario Dr. Luis Gómez López. Bol Méd Postg. 2020;36(2):48-52.
16. Celedón C, Royer M, Ortíz L. Laringectomía parcial en cáncer laringeo precoz: 25 años de experiencia. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. 2008;68(2):117-123.
17. Cardemil F, Ortega G, Cabezas L. Importancia de la epidemiología en cáncer laringeo: Incidencia y mortalidad por carcinoma escamoso de laringe. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. 2017;77(1):107-112.
18. Saraniti C, Speciale R, Santangelo M, Massaro N, Maniaci A, Gallina S, et al. Functional outcomes after supracricoid modified partial laryngectomy. J Biol Regul Homeost Agents. 2019;33(6):1903-1907. doi: 10.23812/19-282-L.
19. Forastiere A, Ismaila N, Lewin J, Nathan C, Adelstein J, Eisbruch G, et al. Use of larynx-

- preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1143-1169.
20. Patel T, Echanique K, Yip C, Hsueh D, Baredes S, Park W, et al. Supraglottic squamous cell carcinoma: A population-based study of 22 675 Cases. *Laryngoscope.* 2019;129:1822-1827.
21. Ambrosch P, González M, Fazel A, Schmalz C, Hedderich J. Transoral laser microsurgery for supraglottic cancer. *Front Oncol.* 2018;8:158. doi: 10.3389/fonc.2018.00158.

RECONSTRUCCIÓN DE FARINGE Y TRÁQUEA CON COLGAJO PEDICULADO Y FASCIOCUTÁNEO: CASO CLÍNICO

ALIRIO MIJARES BRIÑEZ, CARMEN SUÁREZ, ALBERTO PÉREZ M, ALEXANDRA FRANCO,
DIANA PÉREZ, KAREN DÍAZ

CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD, CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: Presentar un caso clínico de paciente que ameritó reconstrucción de faringe y tráquea con colgajo perforado basado en rama de arteria cervical transversa y otro colgajo fasciocutáneo basado en perforantes de mamaria interna por fistula compleja luego de laringectomía total. **CASO CLÍNICO:** El caso que describimos es de un paciente de 62 años, con carcinoma de células escamosas de laringe glótica, que posterior a radioterapia y laringectomía total presenta fistula de faringe a piel y de faringe a tráquea, fue intervenido realizando colgajo perforado basado en rama de la arteria cervical transversa y otro colgajo fasciocutáneo basado en perforantes de la mamaria interna. **CONCLUSIÓN:** Los colgajos perforados pediculados son rápidos de disecar, seguros, delgados, versátiles y ofrecen una reconstrucción funcional semejante a un colgajo microquirúrgico. La reconstrucción de cabeza y cuello puede ser un desafío debido a las comorbilidades y la radioterapia previa. Una ventaja notable, es que el tejido extraído de una zona cerca del defecto, es por lo general más semejante que la de otro sitio donante. No se requiere disecar el cuello, ni realizar anastomosis microquirúrgicas.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma, células escamosas, fistula, laringe, tráquea, colgajos.

SUMMARY

OBJECTIVE: Present a clinical case from a patient to whom was done a pharynx and the trachea reconstruction with a flap based in the transverse cervical branch and other fasciocutaneous flap based in the internal mammary perforators for a complex fistula after a total laryngectomy. **CLINICAL CASE:** The case that we are describing is from a 62 years old patient with glottic laryngeal squamous cell carcinoma who after total laryngectomy and radiotherapy present a fistula of pharynx to skin who patient to whom was done a pharynx and trachea reconstruction with a flap based in the transverse cervical branch and other fasciocutaneous flap base in the internal mammary perforators. **CONCLUSION:** The pedicled flaps are quick to dissect, safe, thin and versatile, they offer a functional reconstruction similar to a microsurgical flap. The head and neck reconstruction can be a challenge due to the comorbidities and the previous radiotherapy. A notable advantage is the extracted tissue near to the defect is generally likely to the donor site. Is not require to dissect the neck nor perform the microsurgical anastomosis.

KEYWORDS: Carcinoma, squamous cell, fistula, larynx, trachea, flaps.

Recibido: 10/06/2023 Revisado: 11/07/2023

Aceptado para publicación: 12/08/2023

Correspondencia: Dr. Alirio Mijares B. Centro Médico Docente La Trinidad, Av. Intercomunal La Trinidad, 1080-A. Tel: 02129496373.
E-mail: mibuenasalud@gmail.com.

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License*.

INTRODUCCIÓN

Según el Anuario de Mortalidad del MPPS, para el año 2008, fallecieron 318 hombres y 55 mujeres por cáncer de laringe en Venezuela⁽¹⁾. En 2018, se estimó que aproximadamente 13 150 nuevos casos de cáncer de laringe serían diagnosticados en EE.UU, lo que representa 0,8 % de todos los cánceres nuevos. Las estimaciones de la tasa de mortalidad varían, dependiendo en el sitio y estadio del tumor primario⁽²⁾. Las células escamosas constituyen el epitelio que reviste el tracto aero-digestivo superior, por lo tanto, en los carcinomas de células escamosas representa el 90 %-95 %. El cáncer de laringe e hipofaringe son tumores malignos comunes de la región de la cabeza y el cuello. Recientemente, se utilizó la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia para el tratamiento del cáncer de laringe e hipofaringe. Como opción quirúrgica para el cáncer de laringe avanzado se plantea la laringectomía total⁽²⁾.

La fístula faringocutánea es una complicación grave y difícil después de la laringectomía total. La falla en el tratamiento oportuno puede retrasar la cicatrización de la incisión quirúrgica, afecta la recuperación funcional posoperatoria y la calidad de vida, aumentando la estancia y el costo de la hospitalización. También afecta la recuperación de la función de fonación y deglución del paciente. La incidencia de fístula faríngea oscila entre el 3 % y el 65 % y la mayoría ocurren entre séptimo y décimo día después de la cirugía⁽³⁾.

En la actualidad, los colgajos perforados se han convertido en la principal técnica reconstructiva, con una morbilidad del sitio donante reducida, una cubierta más fácil en el sitio receptor, un pedí culo adecuado y con mayor posibilidad de orientación del pedí culo, además de resultados estéticos satisfactorios⁽⁴⁾. Se clasifican los

vasos perforantes en tres grupos: perforantes directas, que después de nacer de su arteria fuente solo atraviesa la fascia profunda para después distribuirse en el tejido celular subcutáneo y la piel, la perforante septal, que atraviesan solo un septo antes de llegar a la piel y la perforantes muscular, que atraviesan músculo antes de llegar a la piel suprayacente. La velocidad del flujo sanguíneo en la piel, en una arteria perforante, es menor que su correspondiente arteria fuente⁽⁵⁾.

Los colgajos miocutáneos pediculados son aquellos que constan de un vaso que los irriga, el lugar donde penetra en el tejido es el punto de rotación del colgajo, tanto su arteria como su vena, forman parte de este pedí culo. El ejemplo clásico, es el colgajo de pectoral mayor miocutáneo, que se usa para ciertas reconstrucciones en cabeza y cuello, este consta de suficiente tejido, pero produce mucho bullo y amerita mucha área de disección. Otro tipo de colgajo es el microquirúrgico o libre, por ejemplo, el colgajo de recto abdominal, que es voluminoso o el radial de antebrazo, en ambos, se requiere instrumental especial y un cirujano con destrezas en microcirugía y mayor tiempo quirúrgico, disecando el cuello en busca de receptores⁽⁵⁾.

Los colgajos delgados, con una irrigación axial por un vaso perforante de pequeño diámetro (1 mm), cuyos vasos se ubican con ecografía Doppler y se disecan próximos al defecto con la ayuda de lentes de aumento, presentan entre sus ventajas, que no producen bullo y tienen irrigación segura axial, no al azar. También se encuentran los colgajos delgados perforados microquirúrgicos, pero igualmente requieren técnicas de microcirugía. La baja morbilidad del sitio donante a menudo conduce a una recuperación más rápida y menor dolor posoperatorio⁽⁵⁾.

El propósito de este artículo es demostrar que los colgajos perforados pediculados son rápidos de disecar, seguros, delgados, versátiles y ofrecen

una reconstrucción funcional semejante a un colgajo microquirúrgico y que tienen mayor similitud a la zona receptora que la de otro sitio donante.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de 62 años, fumador, con antecedente de hipertensión arterial, diagnosticado con carcinoma de células escamosas de laringe glótico ST II en abril de 2021, ameritó hemilaringectomía y recibió radioterapia adyuvante en julio de 2021, durante el tratamiento radiante presentó COVID 19 con ingreso en UTI, en controles sucesivos se evidenció lesión subglótica cuya biopsia reportó carcinoma de células escamosas, por lo que se planteó intervención quirúrgica en noviembre de 2021, realizando laringectomía total. Al 10º día, comenzó a presentar salida de secreción a través de herida y en examen físico se observó comunicación entre la faringe y la piel y la faringe y la tráquea (Figura 1).

Se procedió a intervención quirúrgica el 20 de abril de 2022, realizando un colgajo pediculado

axial basado en rama de la arteria cervical transversa izquierda. En su 10º día posoperatorio comienza nuevamente a presentar secreción a través borde superior de colgajo anterior y se identifica fistula desde la faringe a la piel por lo que se planteó nueva intervención quirúrgica el día 27 de abril de 2022, donde se realiza colgajo deltopectoral fasciocutáneo derecho axial basado en las ramas perforantes de la arteria mamaria interna.



Figura 1. Fistula faringocutánea y faringotraqueal.

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

Para ambas intervenciones quirúrgicas se procedió a la demarcación y ubicación ecográfica de la perforante anterior que se origina en la arteria cervical transversa y ramas

perforantes de la arteria mamaria interna. La arteria cervical transversa se ubica dentro de la región supraclavicular media, 6 cm lateral a la articulación externo clavicular y 2 cm por encima de la clavícula (Figura 2, 3 y 4).



Figura 2, 3 y 4. Ubicación y demarcación de las perforantes.

Se realizó la medición de la longitud requerida del colgajo desde la parte superior del defecto en el cuello. Se ubicó el punto de rotación. Se diseñó el colgajo. Se realizó una incisión siguiendo el abordaje clásico del colgajo de pectoral mayor y la

disección pre-pectoral sub-fascial, manteniendo las inserciones del pectoral mayor, se calculó el ángulo previsto de rotación respecto del defecto (Figura 5, 6 y 7).



Figura 5, 6 y 7. Diseño del colgajo de 1^a intervención quirúrgica.

Se levantó el colgajo y se rotó hacia el defecto, el ángulo superior del defecto se dirigió al defecto entre faringe y piel y el ángulo inferior hacia pared posterior de tráquea. El espacio a reconstruir eran dos defectos, en tráquea y en faringe. Se necesitaba un colgajo de poco espesor

e irrigación axial, sin tener que disecar o abordar el cuello para una anastomosis microquirúrgica, a pesar de poseer el entrenamiento el cirujano plástico, no era posible plantearlo debido a las comorbilidades del paciente y la prolongación del tiempo quirúrgico (Figura 8, 9 y 10).

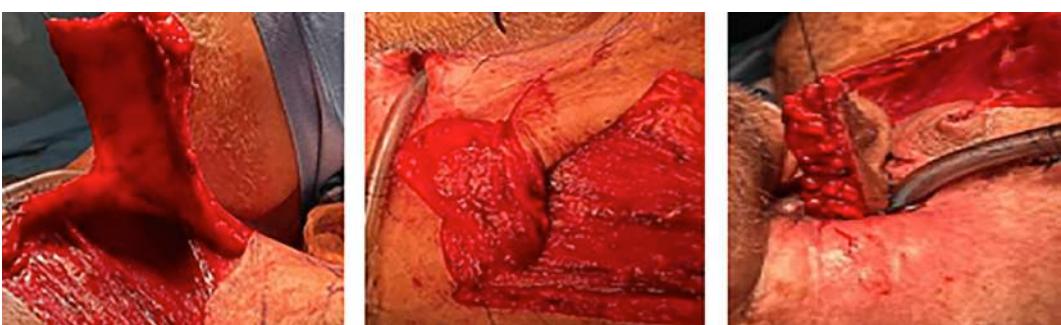


Figura 8, 9 y 10. Diseño del colgajo de 1^a intervención quirúrgica.

Se realizó desepitelización piel periférica para sembrar el colgajo y se realizó avance para

cerrar el defecto del sitio donante (Figura 11).



Figura 11. Resultado final de 1^a intervención quirúrgica.

En la segunda intervención quirúrgica se delimitó nuevamente el defecto, que en esta oportunidad solo era faringo cutáneo y se realizó el diseño del colgajo, se levantó y se cerró el defecto con un colgajo fasciocutáneo basado en perforantes de la mamaria interna (Figura 12, 13, 14 y 15).

El paciente fue evaluado luego de 1 mes de cirugía encontrándose tolerancia a la dieta completa y buena cicatrizaron de los colgajos (Figura 16 y 17).



Figura 12, 13 y 14. Diseño del colgajo de 2^a intervención quirúrgica.



Figura 15. Resultado final de 2^a intervención quirúrgica.



Figura 16 y 17. Resultado final de las dos intervenciones quirúrgicas.

DISCUSIÓN

La fístula faringocutánea es una complicación frecuente después de la laringectomía total, con una incidencia reportada entre el 3 % y el 65 %. Este evento aumenta considerablemente la duración de la estancia hospitalaria y los costos, puede retrasar el inicio de la radioterapia (RT) posoperatoria y afecta en gran medida el estado psicológico del paciente. Generalmente se diagnostica del séptimo al décimo día del posoperatorio y aunque todavía no existe una prueba estándar de oro (p.ej., prueba de colorante azul, etc.) para un diagnóstico temprano, la fiebre en el período posoperatorio temprano representa una excelente predictor de su desarrollo ⁽⁶⁾. El paciente presentó dos eventualidades posoperatorias dentro de las cuales se evidenció trayecto fistuloso de faringe a piel y de faringe a tráquea después de RT y laringectomía total.

Una vez que se diagnostica la fístula, generalmente se implementa el tratamiento estándar de heridas, en términos de vendajes compresivos, cobertura de antibióticos y nutrición artificial ⁽⁶⁾. Estas técnicas fueron utilizadas en el paciente, las cuales fracasaron. El cierre se

puede acelerar mediante enfoques invasivos/ quirúrgicos (uso de colgajos pediculados o libres, reparación endoscópica) o mediante estrategias no quirúrgicas, como el uso de oxigenoterapia hiperbárica, inyección de toxina botulínica o terapia de presión negativa (o asistida por vacío) ⁽⁶⁾.

La edad, tabaquismo, el estadio T, la RT previa, la albúmina preoperatoria, la hemoglobina, el sitio del tumor y el método de tratamiento, son factores de riesgo de fístula faringocutánea ⁽³⁾. Los populares “caballos de batalla” de los colgajos libres para defectos de partes blandas en cabeza y cuello son: el colgajo radial del antebrazo y el colgajo de muslo antero lateral. Los colgajos fasciocutaneos libres, como el colgajo radial de antebrazo, colgajo perforante de la arteria epigástrica inferior profunda y el colgajo antero lateral de muslo, también se han utilizado. Aunque la reconstrucción con colgajo libre se realiza de forma rutinaria en muchos centros médicos y hospitales, existen numerosas barreras y problemas potenciales asociados con estos casos. Los problemas erradican en que el cirujano debe ser entrenado en técnica microquirúrgica, aumenta los tiempos operativos,

las opciones quirúrgicas y los resultados pueden depender de la disponibilidad o adecuación del destinatario y vasos donantes y el monitoreo posoperatorio del colgajo es requerido ⁽⁷⁾.

El paciente presentado tenía antecedentes de hábitos tabáquicos acentuados y era hipertenso, recibió RT, era un paciente que presentó COVID 19 durante el tratamiento radiante y ameritó UTI, además de bajas posibilidades socioeconómicas, requería un colgajo axial que no ameritara disecar el cuello, es por esto que se planteó un colgajo adyacente, delgado, que permitiera reconstruir ambos defectos, con poco volumen, versátil y rápido. Los colgajos locales que se pueden disecar incluyen: el colgajo en isla sub-mentoniano, colgajo en isla de la arteria supraclavicular y el colgajo de pectoral mayor miocutáneo y colgajo deltopectoral. La región supraclavicular y la pared torácica anterior están consideradas como un buen sitio donante para la reconstrucción de cabeza y cuello, esto se debe a la estrecha coincidencia entre la cara y piel del cuello, esto ha llevado a un esfuerzo continuo para identificar un colgajo en esta región que sea fiable, es conveniente disecar y se asocia con baja morbilidad.

El colgajo de perforante anterior de la arteria cervical transversa se extrae de la pared torácica anterior y fue descrito por primera vez por Chen, para la reparación de contracturas cicatriciales faciales y cervicales, quemaduras graves y traumatismos ⁽⁷⁾. Este colgajo es útil, versátil, delgado y seguro. La reconstrucción del tracto alimentario es un desafío. El objetivo de la reconstrucción debe estar dirigido a la cirugía en un solo tiempo, con baja morbilidad, estancia hospitalaria más corta y restauración rápida de la alimentación oral ^(8,9). En este caso se realizaron dos colgajos, uno basado en la perforante anterior de la arteria cervical transversa y un colgajo deltopectoral fasciocutáneo derecho axial basado en las ramas perforantes de la arteria mamaria interna,

ambos colgajos permitieron la cobertura de los defectos, permitiendo además el cierre primario de los sitios donantes, disminuyendo la estancia hospitalaria y permitiendo la reconstrucción funcional de la faringe y del tracto alimentario.

Concluimos en que los colgajos perforados pediculados son rápidos de disecar, seguros, delgados, versátiles y ofrecen una reconstrucción funcional semejante a un colgajo microquirúrgico. La reconstrucción de cabeza y cuello puede ser un desafío debido a las comorbilidades y la RT. Una ventaja notable, es que el tejido extraído de una zona cerca del defecto, es por lo general más semejante que la de otro sitio donante. No se requiere disecar el cuello, ni realizar anastomosis microquirúrgicas.

REFERENCIAS

1. Mata F, Agudo E, Canela C, García Colina J, Manzo A, Rodríguez A, et al. Consenso nacional sobre cáncer de laringe. Diagnóstico y tratamiento. Rev Venez Oncol. 2012;24(1):64-95.
2. Shah J. Head and Neck Surgery and Oncology. En: Shah J, editor. Larynx and trachea. ELSEIVER. 5^a edición. 2020.p.365-439.
3. Wang M, Xun Y, Wang K, Lu L, Yu A, Guan B, et al. Risk factors of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: A systematic review and metaanalysis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020;277(2):585-599.
4. Hu S, Fan C, Pecchia B, Rosenberg J. Submental island flap vs free tissue transfer in oral cavity reconstruction. Head Neck. 2020;42(8):2155-2164.
5. Correa D, García H, Márquez C, Rodríguez J, Terán D, Torres T, et al. Colgajos de perforantes: Principios básicos y aplicaciones clínicas. Rev Fac Med. 2012;20(1):42-51.
6. Locatello L, Licci G, Maggiore G, Gallo O J. Review non-surgical strategies for assisting closure of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: A systematic review of the literature. Clin Med. 2022;11:100.
7. Wang L, Ma C, Shen Y, Fang J, Haugen T, Guo B, et al. Transverse cervical artery anterior perforator flap

- for oncological reconstruction of the head and neck. Head Neck. 2021;43(11):3598-3607.
8. Chang T, Chang C, Tang W, Lee W, Lee Y, Huang W, et al. Healing the gap: The evolution of esophageal substitute and quality of life in patients undergoing total pharyngolaryngoesophagectomy with reconstruction. Plast Aesthet Res. 2021;8:29.
9. Scaglioni M, Meroni M, Fritsche E, Rajan G. Superficial circumflex iliac artery perforator flap in advanced head and neck reconstruction: From simple to its chimeric patterns and clinical experience with 22 Cases. Plast Reconstr Surg. 2022;149(3):721-730.

HEPATECTOMÍA DERECHA POR HEPATOCARCINOMA POCO DIFERENCIADO A PROPÓSITO DE UN CASO

OSAMA BAHSAS-ZAKY, LORETTA DI GIAMPIETRO F, CARLOS MARTÍNEZ, WILLFREDO GARCÍA, NATALIA MOTA, CARLOS NÚÑEZ

SERVICIO DE VÍAS DIGESTIVAS DEL SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO DEL INSTITUTO VENEZOLANO DE LOS SEGUROS SOCIALES.

TRABAJO GANADOR PREMIO "DR. JOSÉ ANTONIO GUBAIRA" 2023

RESUMEN

El carcinoma hepatocelular es un tumor primario del hígado y constituye más del 90 % de los tumores primarios del hígado. El diagnóstico se puede realizar mediante marcadores tumorales como alfafetoproteína y con relación al método de imagen, se ha evaluado el rendimiento diagnóstico de la tomografía computarizada y resonancia magnética se ha demostrado que la resonancia magnética tiene una mayor sensibilidad que la tomografía multidetector y debería ser la modalidad de imagen preferida. **CASO CLÍNICO:** Paciente femenino de 48 años de edad quien inicia enfermedad actual en noviembre de 2021 cuando se realiza estudio ecográfico con hallazgo incidental de tumor hepático, es referida a este centro, se realizan estudios complementarios y se ingresa. Con hallazgos de resonancia magnética de lesión sólida heterogénea de márgenes bilobulados parcialmente circunscrito en segmento V y VIII que mide 8 cm x 6 cm (380 cm³) con valores de Alfafetoproteína de 34 925 (control hasta 400 ng/mL), paciente con *Child-Pugh A*, por lo que se decide llevar a mesa operatoria realizándose hepatectomía radical derecha, con hallazgo inmunohistoquímico de hepatocarcinoma poco diferenciado. **CONCLUSIÓN:** El diagnóstico se realiza usualmente en pacientes con enfermedad avanzada cuando se han vuelto sintomáticos y tienen algún grado de insuficiencia hepática. Pero en aquellos pacientes con buen *performance status*, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección aceptado para pacientes no cirróticos y ofrece la mejor tasa de curación con una supervivencia a 5 años de 41 % a 74 %.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma, hepatocelular, hepatectomía, hígado.

Recibido: 10/08/2023 Revisado: 11/09/2023

Aceptado para publicación: 15/09/2023

Correspondencia: Dr. Osama Bahsas-Zaky. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS.
E-mail: osamabzaky@gmail.com

SUMMARY

Hepatocellular carcinoma is primary tumor of the liver constitutes more than 90 % of primary liver tumors. The diagnosis can be made using tumor markers such as Alpha-fetoprotein, and in relation to the imaging method, the diagnostic performance of computed tomography and magnetic resonance Imaging has been evaluated and it has been shown that the magnetic resonance has a higher sensitivity than multidetector tomography and should be the preferred imaging modality. **CLINICAL CASE:** Case of a 48-year-old female patient who started the current disease in November 2021 when an ultrasound study was performed with an incidental finding of a liver tumor, she was referred to this center, complementary studies were carried out, and she was admitted. With magnetic resonance imaging findings of a solid heterogeneous lesion with bilobed margins partially circumscribed in segment V and VIII measuring 8 cm x 6 cm (380 cm³) with alpha-fetoprotein values of 34 925 (control up to 400 ng/mL), a patient with *Child-Pugh A*, for which is decided to take to the operating table performing right radical hepatectomy, with immunohistochemical finding of poorly differentiated hepatocellular carcinoma. **CONCLUSION:** Unfortunately, the diagnosis is usually made in patients with advanced disease when they have become symptomatic and have some degree of liver failure. But in those patients with good performance status, surgical resection is the accepted treatment of choice for non-cirrhotic patients and offers the best cure rate with a 5-year survival 41 % to 74 %.

KEY WORDS: Hepatocellular, carcinoma, hepatectomy, liver,

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0
International License.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es un tumor primario del hígado y constituye más del 90 % de los tumores primarios del hígado. Ocurre en aproximadamente el 85 % de los pacientes diagnosticados con cirrosis⁽¹⁾.

La enfermedad hepática crónica y la cirrosis siguen siendo los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de CHC, de los cuales la hepatitis viral y el consumo excesivo de alcohol son los principales factores de riesgo en todo el mundo⁽²⁾.

El diagnóstico de hepatocarcinoma se puede realizar mediante marcadores tumorales como alfafetoproteína (AFP), ya que, los niveles de AFP muestran una buena precisión en el diagnóstico de CHC y el umbral de AFP con 400 ng/mL es adecuado en términos de sensibilidad y especificidad⁽³⁾.

Y en relación con el método de imagen, se ha evaluado el rendimiento diagnóstico de la Tomografía Computarizada (TC) y la Resonancia Magnética (RM) para evaluar el CHC y se ha demostrado que la RM tiene una mayor

sensibilidad que la TC multidetector y debería ser la modalidad de imagen preferida para el diagnóstico del CHC⁽⁴⁾.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 48 años de edad quien inicia enfermedad actual en noviembre 2021 cuando se realiza estudio ecográfico con hallazgo incidental de tumor hepático, por lo que es referida a este centro, se realiza estudios complementarios y se ingresa.

RESONANCIA MAGNÉTICA ABDOMINAL 11/04/2023

Lesión sólida heterogénea de márgenes bilobulados parcialmente circunscrito en segmento V y VIII, con realce pos-contraste en fase arterial que se mantiene estable en fases tardías y área hipodensa central hipocaptante que puede corresponder a fibrosis, mide 8 cm x 6 cm (Figura 1 y 2). Volumen hepático total de 1200 cm³ (Lóbulo derecho 900 cm³ y lóbulo izquierdo 300 cm³) y la lesión derecha con volumen de 380 cm³ (30 % del volumen aproximadamente del total del parénquima hepático).

MARCADORES TUMORALES MARZO - 2023

Cuadro 1. Marcadores tumorales

Prueba	Valor	Referencia
CEA	0,26	Menor a 5
CA 19-9	0,70	0,00- 27,00
Alfafetoproteína	34 925,00	Menor o igual a 7

DIAGNÓSTICO DE INGRESO

1. Tumor en lóbulo hepático derecho: probable hepatocarcinoma
2. Escala de *Child-Pugh Clase A*

INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA - HEPATECTOMÍA DERECHA

Sin ascitis, sin carcinomatosis peritoneal, vesícula biliar de paredes delgadas sin tumoración ni cálculo en su interior, tumor intraparenquimatoso de 10 cm x 8 cm en lóbulo hepático derecho (Figura 3, 4 y 5).

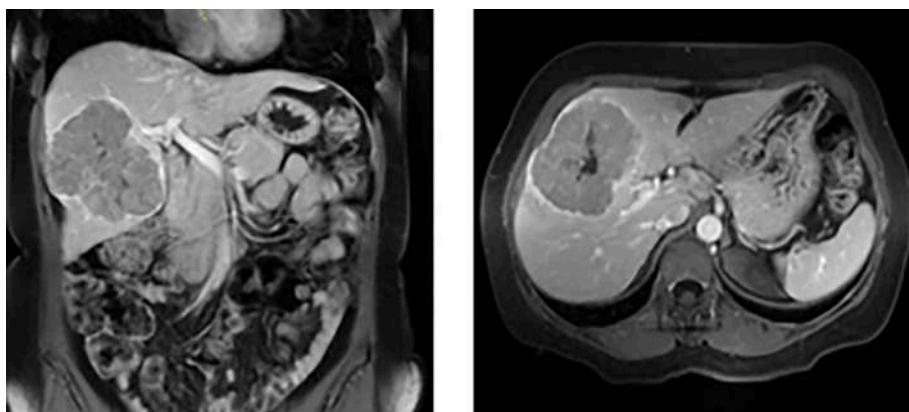


Figura 1 y 2. Imágenes de resonancia magnética abdominal, evidenciando la lesión hepática en lóbulo hepático derecho.



Figura 3. Visualización del hilio hepático.



Figura 4. Demarcación de línea de Cantlie posterior a ligadura de vena porta hepática derecha.



Figura 5. Representación esquemática de pieza anatómica.

BIOPSIA POSOPERATORIA N°B-23-2088

Tamaño tumoral 14 cm x 12 cm x 8 cm con márgenes 1 cm del borde de resección hepática

Tipo histológico: metástasis por neoplasia maligna de aspecto neuroendocrino.

INMUNOHISTOQUÍMICA DE BIOPSIA NRO. 2236-23

Cuadro 2. Marcadores de inmunohistoquímica

Marcador	Tinción
HepPar 1	Positivo intenso y difuso
Cromogranina	Negativo
Sinaptofisina	Negativo
Citoqueratina 7	Negativo
Citoqueratina 20	Negativo
KI 67	80 %

Concluye: carcinoma hepatocelular poco diferenciado de patrón arquitectural macrotrabecular.

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Tumor hepático derecho: hepatocarcinoma poco diferenciada (pT1bN0M0 G3 F0 ST IB / BCLC – A).

DISCUSIÓN

Se presenta el caso de una paciente de 48 años de edad con hallazgo incidental de tumoración hepática, con buen estado general, que pudo ser llevada a mesa operatoria realizando resección completa de la lesión mediante hepatectomía derecha y con diagnóstico definitivo de hepatocarcinoma poco diferenciado, con un margen de resección de 1 cm lo cual se considera adecuado según la literatura ⁽⁵⁾.

Desafortunadamente, el diagnóstico de CHC se realiza usualmente en pacientes con enfermedad avanzada cuando se han vuelto sintomáticos y tienen algún grado de insuficiencia hepática. En esta etapa tardía, prácticamente

no existe un tratamiento eficaz que mejore la supervivencia ⁽¹⁾.

Pero, en aquellos pacientes con buen estado general, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección aceptado para pacientes no cirróticos y ofrece la mejor tasa de curación con una supervivencia a 5 años de 41 % a 74 % ⁽⁶⁾.

A pesar de que se haya realizado un procedimiento ablativo o quirúrgico satisfactorio, el CHC igual presenta un alto porcentaje de recurrencias, de entre 70 % a 80 % en los primeros 5 años, ya que, a pesar de los avances, no se ha podido desarrollar una terapia adyuvante efectiva, no obstante, ensayos desarrollados con terapias dirigidas, parecen prometedores en disminuir el riesgo de recurrencia en esta patología ⁽⁷⁾.

CONFLICTOS DE INTERÉS: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(8):938-945.
2. Balogh J, Victor D 3rd, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, et al. Hepatocellular carcinoma: A review. J Hepatocell Carcinoma. 2016;3:41-53. doi: 10.2147/JHC.S61146.
3. Zhang J, Chen G, Zhang P, Zhang J, Li X, Gan D, et al. The threshold of alpha-fetoprotein (AFP) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. PloS One. 2020;15(2):e0228857.
4. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Hoon Kim YH, et al. Hepatocellular carcinoma: Diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging - a systematic review and meta-analysis. Radiology. 2015;275:97-109.
5. Zhong F-P, Zhang Y-J, Liu Y, Zou S-B. Prognostic impact of surgical margin in patients with hepatocellular carcinoma. Medicine (Baltimore). 2017;96(37):e8043.

6. Allemann P, Demartines N, Bouzourene H, Tempia A, Halkic N. Long-term outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma larger than 10 cm. *World J Surg.* 2013;37(2):452-458.
7. Hack SP, Spahn J, Chen M, Cheng A-L, Kaseb A, Kudo M, et al. IMbrave 050: A phase III trial of atezolizumab plus bevacizumab in high-risk hepatocellular carcinoma after curative resection or ablation. *Future Oncology.* 2020;16(15):975-989.

PATRONES DE INTERPRETACIÓN DE LA RESPUESTA, EN LOS PACIENTES CON INMUNOTERAPIA EVALUADOS CON ^{18}F -FDG PET/CT

LUIS COLMENTER, MARÍA TORRES, SERGIO ZÚÑIGA, ANTONIO CARMONA, LUIS BERNAL, ANTONIO MALDONADO JAVIER VILAR, JAVIER PALOMINO, FERNANDO TERÁN, HERNÁN LUPERA, ALEJANDRO MARTÍ, ADRIANA NOVOA

GAMMANUCLEAR LTD Y GAMMAGRAFÍA DEL VALLE CALI, COLOMBIA, CLÍNICA SANTA SOFÍA CARACAS, VENEZUELA, HOSPITAL UNIVERSITARIO, UNIVERSIDAD NACIONAL. COLOMBIA, PET/CT LIMA, PERÚ, HOSPITAL UNIVERSITARIO QUIRONALUD MADRID, ESPAÑA, CENTRO DE MEDICINA NUCLEAR MONTEVIDEO, URUGUAY, HOSPITAL METROPOLITANO DE QUITO CIRUGÍA ONCOLÓGICA ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA QUITO, ECUADOR, INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO MÉDICO, BOGOTÁ, COLOMBIA, WOMAN CARE QUITO, ECUADOR.

RESUMEN

SUMMARY

Dado el rápido aumento del uso de la inmunoterapia contra el cáncer en el entorno clínico, es esencial que los imagenólogos y clínicos estén familiarizados con los enfoques de vanguardia de la respuesta relacionada con el sistema inmunitario y los cambios que producen por su toxicidad en las imágenes morfo/metabólicas. Los patrones de respuesta y progresión relacionado con inmunoterapia pueden diferir de los observados con otros medicamentos, como la quimioterapia y agentes molecularmente dirigidos. Utilizar los mismos conceptos que venimos aplicando no es lo indicado. Evaluar los tipos de inmunoterapia, patrones de interpretación, tiempos adecuados, criterios de evaluación y sus nuevas tendencias obligan a imagenólogos y clínicos oncólogos a trabajar en forma unida cada vez más. Este artículo tiene como objetivo, revisar los cuatro patrones de interpretación bien establecidos en la evaluación oncológica de la respuesta y progresión, además de sus nuevas variantes como lo son seudoprogresión y hiperprogresión, en pacientes manejados con inmunoterapia, haciendo énfasis en las imágenes morfo/metabólicas (^{18}F -FDG PET/CT).

PALABRAS CLAVE: Patrones, inmunoterapia, ^{18}F -FDG, tomografía de emisión de positrones, tomografía computarizada, rayos X.

Recibido: 04/07/2023 Revisado: 12/08/2023

Aceptado para publicación: 01/09/2023

Correspondencia: Dr. Luis Colmenter. Gammanuclear LTD y Gammagrafía del Valle. Cali, Colombia. Grupo Conceptualizando. E-mail: luiscolmenter@hotmail.com

Given the rapid increase in the use of the cancer immunotherapy in the clinical setting, it is essential that imaging specialists and the clinicians are familiar with the state of the art approaches to immune-related response and the changes they produce from imaging toxicity. Morphological and metabolic. Patterns of response and progression associated with immunotherapy may differ from those seen with other drugs, such as chemotherapy and molecularly targeted agents. Using the same concepts that we have been applying not indicated. Evaluating the types of immunotherapy, patterns of interpretation, adequate times, evaluation criteria and their new trends force imaging specialists and clinical oncologists to work together more and more. The objective of this article is to review the four well established patterns of the interpretation in the oncological evaluation of the response and progression, in addition to its new variants such as pseudo progression and hyper progression, in the patients managed with the immunotherapy, emphasizing in images morphological and metabolic (^{18}F -FDG PET/CT).

KEY WORDS: Patterns, immunotherapy, ^{18}F -FDG, positron-emission tomography, X-Ray computed.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0
International Licens

INTRODUCCIÓN

Definimos cáncer como un conjunto de enfermedades sistémicas, con características comunes, las cuales se originan por la acumulación de alteraciones genéticas en una célula que pierde los mecanismos de control de la proliferación y supervivencia. Así estas tendrán

sus comportamientos propios en su crecimiento y desarrollo (Cuadro 1).

Actualmente se sabe que estas células tienen otras formas de mantenerse y replicarse, generando procesos que modifican el contexto celular, (Cuadro 2) una de estas es su capacidad para evadir los mecanismos de destrucción inmunológica, por linfocitos T y B, macrófagos y *natural killers* (NK). Lo que conocemos como respuesta inmunitaria tumoral ⁽¹⁾.

Cuadro 1. Propiedades de las células de cáncer.

1. Hiperproliferación celular.
2. Evasión de factores supresores de crecimiento.
3. Activación de invasión y metástasis.
4. Inmortalidad replicativa.
5. Inducción de angiogénesis y resistencia a apoptosis, conocidos como los sellos distintivos del cáncer (*hallmarks*), vinculados con el control del ciclo celular.

Fuente: Rev Méd Chile. 2020;148(7):970-982.

Cuadro 2. Procesos emergentes en la formación y mantención del cáncer

Formas	Mecanismo
Inestabilidad genómica	Alteraciones genéticas que conducen a progresión tumoral.
Producir inflamación	Células inmunes innatas diseñadas para combatir infecciones o sanar heridas, dando lugar a procesos que son promotores de respuesta inflamatoria tumoral.
Modificar o reprogramar el metabolismo celular	Favorecer la proliferación neoplásica.
Evasión de células cancerosas a destrucción inmunológica.	por linfocitos T y B, macrófagos y natural killers (NK), generándose blancos terapéuticos diferentes a los convencionales.

Fuente: J Cancer. 2011;2:107-195. Cell.2011;144(5):646-674.

En las últimas décadas se han probado varios enfoques basados en la respuesta inmunitaria inducida contra tumores, es lo que conocemos

como inmunoterapia contra el cáncer, que busca determinar el efecto antitumoral, reduciendo la carga tumoral y generando memoria ⁽⁴⁻⁷⁾.

mejorando así la respuesta inmunológica (potenciar, reconstituir o suprimir una función) del paciente frente al tumor⁽⁸⁾.

Estas técnicas incluyen la utilización de antígenos exógenos, vacunas y moduladores del sistema inmunitario⁽⁹⁾. Sin embargo, en los últimos años, la aparición de los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) ha cambiado drásticamente la historia natural de varios tipos

de cáncer en consecuencia, la importancia clínica y el uso de las inmunoterapias han aumentado (Cuadro 3). Es importante considerar que estos medicamentos se probaron más como terapias de primera línea, lo que dio aprobaciones adicionales. Actualmente estamos observando terapias combinadas y utilidad en las primeras fases de la enfermedad (neoadyuvantes o adyuvantes)⁽¹⁰⁾.

Cuadro 3. Tipos de inhibidores de puntos de control inmunitario ICI

Genérico	Comercial	Mecanismo	Tipo de tumor	FDA Aprobó
• Ipilimumab	• Yervoy	Bloquea una proteína de punto de control llamada CTLA-4.	Melanoma	2011
• Nivolumab	• Opdivo	Actúan sobre otra proteína de punto de control llamada PD-1.	Melanoma cáncer pulmonar de células no pequeñas carcinoma de células renales.	2014 2015
• Pembrolizumab	• Keytruda	Actúan sobre otra proteína de punto de control llamada PD-1.	Melanoma cáncer pulmonar de células no pequeñas carcinoma de células renales.	2014 2015
• Atezolizumab	• Tecentriq	Actúa sobre uno llamado PD-L1.	Melanoma	2014
• Avelumab	• Bavencio	Elimina los efectos supresores de PD-L1 en los linfocitos T CD8+ antitumorales, generando como resultado la restauración de la respuesta de los linfocitos T citotóxicos.	Tratamiento del carcinoma de células de Merkel metastásico	2017
• Durvalumab	• Imfinzi	Bloquea a PD-L1 en las células tumorales para que no se una a PD-1 y CD80 en nuestras células T.	Cánceres uroeliales cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC)	
• Cemiplimab				

Debido a los mecanismos biológicos distintos que utiliza la inmunoterapia, que evidentemente producen modificaciones en el microambiente tumoral basado en la inmunidad del huésped para tratar el cáncer, se han observado variantes en los patrones de respuesta tumoral no convencionales en estudios de imágenes de pacientes tratados con estas nuevas modalidades terapéuticas en la era de la medicina personalizada.

Estas variantes pueden estar relacionadas a cambios en la estructura propia del tumor y alteraciones en los tiempos de respuesta terapéutica. También se debe tomar en cuenta que los tipos de agentes antineoplásicos utilizados pueden generar cambios propios relacionados con el tipo de tumor y sus características⁽¹²⁾.

Debido a esto, los pacientes tratados con inmunoterapia, no deben ser valorados con los mismos criterios que al valorar la respuesta a tratamientos quimioterápicos convencionales. Utilizar estos criterios puede hacernos interpretar

erróneamente que el paciente no está obteniendo beneficio del tratamiento.

Tomando en cuenta lo anteriormente descrito, los métodos de valoración por medio de imágenes que se utilizan actualmente para llegar a los diferentes patrones de interpretación, también están en constante cambios debido a estas terapias y están generando nuevas propuestas de combinaciones de parámetros⁽¹³⁾. Las más conocidas en nuestro ambiente son los criterios que suman los diámetros mayores de las lesiones diana para la evaluación de la respuesta en tumores sólidos (*RECIST 1.1*)⁽¹⁴⁾ y los criterios de respuesta por tomografía por emisión de positrones (PET) en tumores sólidos (*PERCIST 1.0*)⁽¹⁵⁾ que utiliza la medición del valor de absorción estandarizado (SUV) normalizado por la masa corporal magra (SUL). Se están desarrollando nuevas propuestas de criterios que están siendo evaluadas actualmente (Cuadro 4).

Cuadro 4. Inmunoterapia y sus cambios

Cambios morfo-metabólicos	Degeneración quística, necrosis, hemorragia y cavitación.
Nuevos patrones de interpretación Modificación y diseño de nuevos criterios	Pseudo-progresión y la hiperprogresión, <i>RECIST 1.1 - PERCIST</i>

Fuente. RadioGraphics. 2021;41(1):120-143.

Los continuos cambios de *RECIST 1.1* y *PERCIST 1.0* han llevado a definir nuevos patrones de interpretación que no conocíamos, como la pseudoprogresión y la hiperprogresión, mientras que se demostró que otros patrones que veníamos aplicando eran engañosos, como la enfermedad progresiva no confirmada⁽¹⁶⁾.

Sabemos que la ¹⁸fluor-fluorodesoxiglucosa - tomografía por emisión de positrones

(¹⁸ F - FDG - PET/CT), como técnica de imagen basada en el metabolismo, permite proporcionar un valioso poder discriminatorio con respecto a la respuesta oncológica de estos pacientes, (actividad o viabilidad tumoral) además de ofrecer información adicional con relación al pronóstico y la detección temprana de los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAE)⁽¹²⁾.

OBJETIVO

Este artículo tiene como objetivo, revisar los cuatro patrones clínicos bien establecidos en la evaluación oncológica de la respuesta y progresión, además de sus nuevas variantes como lo son la pseudoprogresión y la hiperprogresión, en pacientes manejados con inmunoterapia, haciendo énfasis en las imágenes ¹⁸ F -FDG PET/CT.

IMPORTANCIA DE LOS PATRONES DE RESPUESTA TERAPÉUTICA

Una buena decisión en el manejo terapéutico, en el momento adecuado a los pacientes que no responden al tratamiento es uno de los objetivos principales de las imágenes médicas la cual exige una evaluación precisa y oportuna. Esto ha permitido en estos últimos años mejorar esta evaluación para definir el fin o la continuidad de las terapias ⁽¹⁷⁾.

Así la información más importante en la evaluación oncológica de la respuesta terapéutica y progresión es poder clasificar el estado del comportamiento morfo/metabólico en uno de los

cuatro patrones posibles establecidos ⁽¹⁷⁾

- Respuesta completa (RC)
- Respuesta parcial (PR)
- Enfermedad estable (DE)
- Enfermedad progresiva (PD)

INTERPRETACIÓN DE LOS PATRONES HABITUALES

La evaluación por imágenes de la respuesta al tratamiento tradicional del cáncer con quimioterapia citotóxica, terapia dirigida o radioterapia se basa en una reducción del tamaño del tumor a las pocas semanas de iniciar el tratamiento y la ausencia de un nuevo tumor de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud o *RECIST*. Como resultado, el crecimiento tumoral precoz o la aparición de nuevas lesiones se considera enfermedad progresiva y fracaso del tratamiento. Además, el tamaño estable del tumor después de estas terapias suele ser transitorio; por lo tanto, la enfermedad estable también se considera un fracaso del tratamiento ⁽¹⁸⁾ (Cuadro 5).

Cuadro 5. Patrones de evaluación oncológica de la respuesta y progresión convencionales.

Tipo de respuesta	Descripción	Tratamiento
Respuesta completa	Disminución en el tamaño de los tumores conocidos sin evidencia de nuevos tumores después de completar el tratamiento.	Tratamiento eficaz
Respuesta parcial.	Reducción parcial de tamaño.	Poca efectividad del tratamiento
Enfermedad estable.	Largo período de estabilidad de la enfermedad	Fallo del tratamiento
Enfermedad progresiva	Nuevas lesiones tras la finalización del tratamiento	Fallo del tratamiento

Fuente: Clin Cancer Res. 2009;15(23):7412-7420.

INTERPRETACIÓN DE LOS PATRONES EN PACIENTES POSTERIOR A INMUNOTERAPIA

En el contexto del metabolismo la reducción total, parcial o aumento se considera respuesta al tratamiento. Esto es lo que se está observando al hablar de pseudoprogresión y la hiperprogresión como nuevos comportamientos en patrones de respuesta.

Hemos visto que en la práctica un paciente en pseudoprogresión está lejos de tener mal pronóstico, podría incluso ayudarnos a predecir el beneficio clínico. Por otro lado, como demuestran múltiples estudios, la aplicación de la inmunoterapia ha cambiado el curso de la enfermedad en muchas patologías. El melanoma metastásico, es un ejemplo, ya que con la administración de estas inmunoterapias se ha conseguido aumentar la supervivencia y, tal como describen los artículos, muchos pacientes se benefician sin necesidad de que las lesiones disminuyan de tamaño o de actividad metabólica. La enfermedad estable debe ser considerada como una forma de respuesta. Por último, tampoco existen criterios de viabilidad tumoral en la respuesta parcial, ya que la actividad

inflamatoria puede persistir tras la respuesta tumoral⁽¹³⁾.

Los puntos clave de los cambios de criterios de respuesta relacionada con el sistema inmunitario son los siguientes:

- Debido a una posible respuesta retardada al tratamiento de inmunoterapia, la evaluación por imágenes para determinar tanto la respuesta como progresión de la enfermedad después de la finalización del tratamiento se deben complementar con dos estudios de imágenes de seguimiento consecutivos, con al menos 4 semanas de diferencia.
- Las lesiones nuevas o que aumentan de tamaño no representan necesariamente la progresión de la enfermedad inmediatamente después de completar el tratamiento. Debido a esto, se deben realizar imágenes de seguimiento al menos 4 semanas después para evaluar cambios adicionales en la carga tumoral⁽¹⁸⁾.

Se plantean 3 comportamientos en la respuesta inmunológica para determinar la evolución tumoral que han sido adaptados y complementados a los patrones que ya conocemos⁽¹³⁾ (Cuadro 6).

Cuadro 6. Patrones de evaluación oncológica de la respuesta y progresión posterior a inmunoterapia.

Tipo de respuesta	Descripción	Tratamiento
Patrón uno	Estabilidad de la enfermedad después de completar el tratamiento. Sin embargo, tras el tratamiento con inmunoterapia se han observado disminuciones de la extensión tumoral después de un largo periodo de estabilidad.	Hay Respuesta
Patrón dos	Poco habitual, es que la respuesta a la terapia esté precedida por un aumento del tamaño y de la actividad metabólica de las lesiones. Esto se explica por el crecimiento tumoral que se produce mientras el sistema inmune es capaz de organizar una respuesta suficiente, o bien puede corresponder a un crecimiento secundario a la infiltración de células inflamatorias.	Hay Respuesta
Patrón tres	Aparición de nuevas lesiones antes de responder a la terapia en los siguientes estudios. Al realizar imágenes de forma precoz es posible que algunas lesiones que estuvieran por debajo del límite de resolución del equipo de imagen se hagan visibles como consecuencia del infiltrado inflamatorio.	Hay Respuesta

Es importante realizar estudios de imagen de seguimiento adecuados que estén adaptados a los tiempos y efectos de los mecanismos inmunológicos, para identificar los beneficios potenciales del tratamiento ⁽¹⁹⁾.

PATRONES EN PACIENTES POSTERIOR A INMUNOTERAPIA Y ¹⁸ F -FDG PET/CT

Pero como afecta estos cambios a las imágenes ¹⁸ F - FDG - PET/CT.

Existe una fuerte relación entre la absorción de FDG y el número de células cancerosas viables. Una reducción en la absorción de FDG generalmente denota una respuesta al tratamiento, que precede a los cambios en el tamaño del tumor. Por lo tanto, la ¹⁸ F - FDG - PET/CT se puede utilizar para predecir la eficacia y evaluar la respuesta a la immunoterapia poco después de iniciar el tratamiento, a mitad del tratamiento y al final del tratamiento ⁽²⁰⁾. El análisis de los resultados de FDG PET combina el análisis visual subjetivo y la medición semicuantitativa objetiva de SUVmax.

En la práctica la evaluación de la respuesta a la terapia en una lesión después del tratamiento con un ICI. se traduce así:

Se deben realizar por lo menos 3 estudios ¹⁸ F -FDG PET/CT que los llamaremos:

1. Estudio basal.
2. Estudio de primera evaluación.
3. Estudio segunda evaluación.

El resultado de la comparación de estos, son 4 tipos de patrones de interpretación.

- Respuestas asignadas:
- Respuesta inmune completa (iCR)
- Enfermedad estable (iSD)
- Respuesta parcial inmune (iPR)
- Enfermedad progresiva (PD)

⇒Enfermedad progresiva inmuno no confirmada (iUPD)

⇒Enfermedad progresiva inmuno confirmada (iCPD)

La aplicabilidad de estos patrones se basa en el crecimiento y aumento o no metabólico de las lesiones seleccionadas ⁽¹²⁾ (Cuadro 7).

Cuadro 7. Aplicabilidad de los patrones en immunoterapia

Estudio basal	Primera evaluación. 4 a 8 semanas			Segunda evaluación. 4 a 8 semanas		
Tamaño	Tamaño	Metabolismo	Respuesta	Tamaño	Metabolismo	Respuesta
Lesión inmunoterapia seleccionada	6 cm	Aumentada	iUPD	9 cm	Aumentada	iCPD
3 cm				6 cm	Aumentada	iUPD
				4 cm	Moderada	iUPD
				3 cm	Moderado	iSD
				2 cm	Captación leve	iPR

Cómo evaluar la respuesta a la terapia en una lesión después del tratamiento con un ICI. Hay dos puntos de tiempo diferentes de evaluación: Estudio basal: 4 a 8 semanas, primera evaluación: 4 a 8 semanas 2, segunda evaluación: con diferentes respuestas posibles. Respuestas asignadas: enfermedad progresiva confirmada por el sistema inmunitario (iCPD); respuesta inmune completa (iCR); respuesta parcial inmune (iPR); enfermedad progresiva inmuno no confirmada (iUPD); respuesta parcial (iPR); y enfermedad estable (iSD). Fuente: RadioGraphics. 2021;41(1):120-143.

En este artículo utilizaremos el sufijo i para diferenciar los patrones de inmunoterapia de los otros tipos de tratamiento.

RESPUESTA O REMISIÓN METABÓLICA COMPLETA

La no absorción de la ^{18}F -fluorofluorodesoxiglucosa (^{18}F - FDG) en todas

las lesiones sin evidencia de lesiones nuevas, significa una respuesta metabólica completa, independientemente de un cambio en el tamaño del tumor (Figura 1). La primera evaluación de la respuesta al tratamiento suele realizarse después de dos o tres ciclos de tratamiento (8 o 9 semanas). Se recomiendan estudios de seguimiento cada 4 - 8 o 12 semanas, dependiendo de la duración del tratamiento^(21,22). (Figura 2).

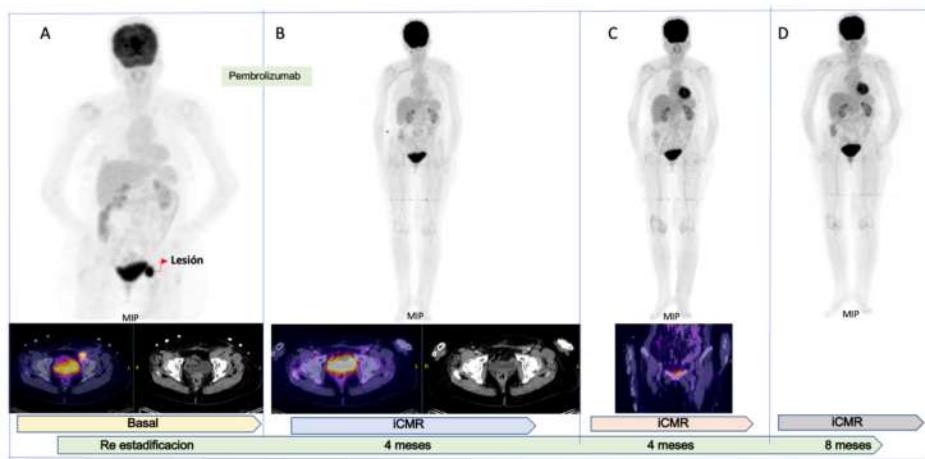


Figura 1. Respuesta o remisión metabólica completa. Melanoma maligno en región plantar izquierda tratado con Pembrolizumab. Recaída con ganglio femoral izquierdo. A. ^{18}F -FDG PET/CT Re estadaje, Adenopatía hipermetabólica en cadena iliaca externa izquierda SUV 17.5. mide 3x2 cm. Recibió tratamiento con Pembrolizumab. B. ^{18}F -FDG PET/CT muestran una respuesta metabólica completa (RMC) en las lesiones neoplásicas. No se evidencia efectos secundarios de la inmunoterapia. C y D. ^{18}F -FDG PET/CT RMC. Asintomático. *Maximum intensity projection (MIP)*. Fuente: Dr. Palomino J. Perú.

RESPUESTA O REMISIÓN METABÓLICA PARCIAL

Entendemos que la respuesta o remisión parcial representa una persistencia de la enfermedad. En el mundo metabólico de la ^{18}F -FDG PET/CT la reducción de la absorción de FDG en lesiones metastásicas está relacionada con una respuesta parcial. El umbral óptimo

es controvertido y puede variar entre el 15 % y el 30 %, según las recomendaciones de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y PERCIST⁽²³⁾. Esta medición se puede hacer utilizando SUVmean, normalizado a la superficie del cuerpo, o SUVpeak, normalizado a la masa corporal magra (Figura 3).

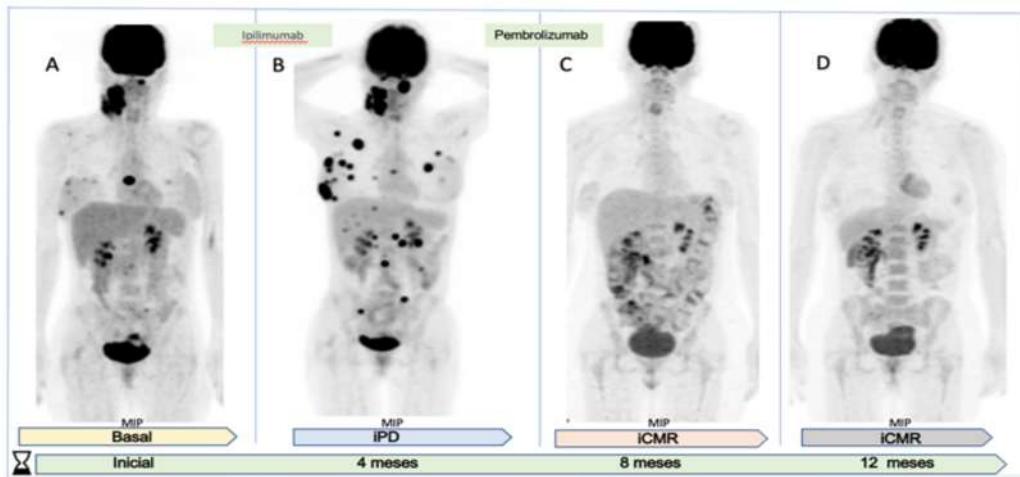


Figura 2. Respuesta completa a la inmunoterapia. Respuesta combinada. cáncer escamo celular (cabeza y cuello) A, FDG PET de proyección de máxima intensidad (MIP) en el momento del diagnóstico muestra lesión con un aumento del metabolismo de alto grado en el cuello y el tórax (flecha). B, FDG PET la imagen pos inmunoterapia con Ipilimumad muestra un aumento del número de lesiones en pulmón derecho, disminuye la actividad metabólica, lesión inicial del tórax y persiste la de cuello. Se concluye como una enfermedad progresiva. iPD Se decide cambio de la inmuoterapia a Pembrolizumad C, FDG PET la imagen de un estudio posterior muestra una respuesta inicial completa. CMR el cual se mantiene un año después. Fuente Dr. Maldonado A. España.

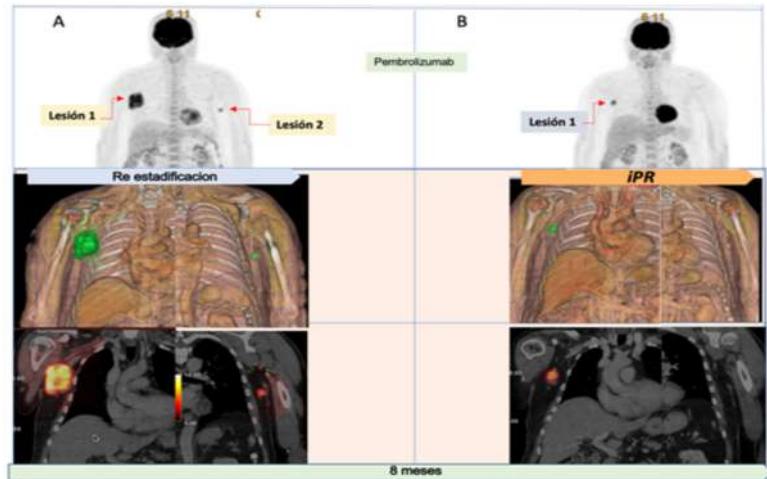


Figura 3. Respuesta parcial. (iPR) Melanoma tratado con pembrolizumad A: ¹⁸F-FDG PET/CT lesión hipermetabólica de alto grado en región axilar derecha de gran volumen. Segunda lesión hipermetabólica de bajo grado en axila izquierda. B: ¹⁸F-FDG PET/CT Lesión uno con menor actividad hipermetabólica de grado leve a moderado 30 % que disminuyó de volumen en un 15 %. Fuente: Maldonado A. España.

Un aumento en el tamaño morfológico de más del 30 % indicaría una enfermedad progresiva de acuerdo con *PERCIST*, independientemente del cambio en la absorción de *FDG*. Esto puede no ser una preocupación durante la primera evaluación de respuesta para los pacientes sometidos a inmunoterapia. Los cambios inflamatorios son una característica común al comienzo de este tratamiento y contribuirían al agrandamiento de la lesión. Curiosamente, según *RECIST*, incluso las lesiones no seleccionadas, como las metástasis óseas, podrían ser medibles con ¹⁸ F - *FDG* - *PET/CT* y luego contar para la evaluación de la respuesta, superando una limitación de los criterios anatómicos.

Tenga en cuenta que las respuestas metabólicas completas y parciales pueden ocurrir después de uno o más casos de enfermedad progresiva no confirmada, pero no después de la enfermedad progresiva confirmada.

ENFERMEDAD ESTABLE

Cuando el cáncer no está creciendo.

La enfermedad estable se caracteriza por un aumento o disminución de la carga tumoral que no califica como enfermedad progresiva o respuesta parcial⁽²⁴⁾. En el contexto de la inmunoterapia, la enfermedad estable se define como un patrón distinto de respuesta a la enfermedad que podría ir seguido de una lenta disminución de la carga tumoral total. Se considera que los pacientes que presentan una enfermedad estable después de la inmunoterapia han recibido un beneficio clínico⁽¹⁶⁾. Esta enfermedad estable antes de una disminución de la carga tumoral puede retardar el intervalo en el que el sistema inmunitario activa las células T para controlar el tumor⁽²⁵⁾.

ENFERMEDAD PROGRESIVA

La aparición de nuevas lesiones junto con un aumento de la carga tumoral define la progresión del cáncer en un tiempo determinado. La enfermedad progresiva metabólicamente

hablando se caracteriza por los siguientes parámetros:

- a. Aumento de la captación de *FDG* (sin considerar el tamaño del tumor) del 25 % al 30 %, según las recomendaciones de *EORTC* y *PERCIST*.
- b. Aumento visible en la extensión de la captación tumoral de flúor 18 (18F)-*FDG*.
- c. Aparición de nueva captación de 18F-*FDG* en lesiones metastásicas.

La categoría de progresión de la enfermedad (PD) se divide en dos, dependiendo de si está confirmada o no (iCPD) - (iUPD).

Hay que considerar que una progresión de la enfermedad puede aparecer en cualquier momento cuando evaluamos los resultados terapéuticos. Estas progresiones se están clasificando de acuerdo a su momento de aparición.

En caso de una progresión no confirmada (iUPD), (Figura 4) si se continúa el tratamiento se debe realizar un estudio separado al menos 4 semanas y no más de 8 semanas (salvo que se trate de una enfermedad con pseudoprogresiones frecuentes con ese tratamiento o no haya alternativas de rescate) para confirmar que la enfermedad está progresando, y asignar entonces la categoría iCPD. Si no se confirma la progresión en el siguiente estudio y existe estabilidad iSD o respuesta iCR o iPR, respecto al estudio basal, es necesario una nueva clasificación iUPD respecto al anterior para posteriormente asignar iCPD (Figura 5); es decir, para asignar la categoría iCPD por imagen es necesario que en el control anterior exista iUPD⁽¹²⁾.

Una lesión con una mayor absorción de ¹⁸ F - *FDG* o la aparición de una nueva lesión en la primera evaluación de ¹⁸ F - *FDG* - *PET/CT*, en 8 semanas después de comenzar el tratamiento se considera una enfermedad en progresión metabólica no confirmada. Por lo tanto, se requiere una segunda evaluación después

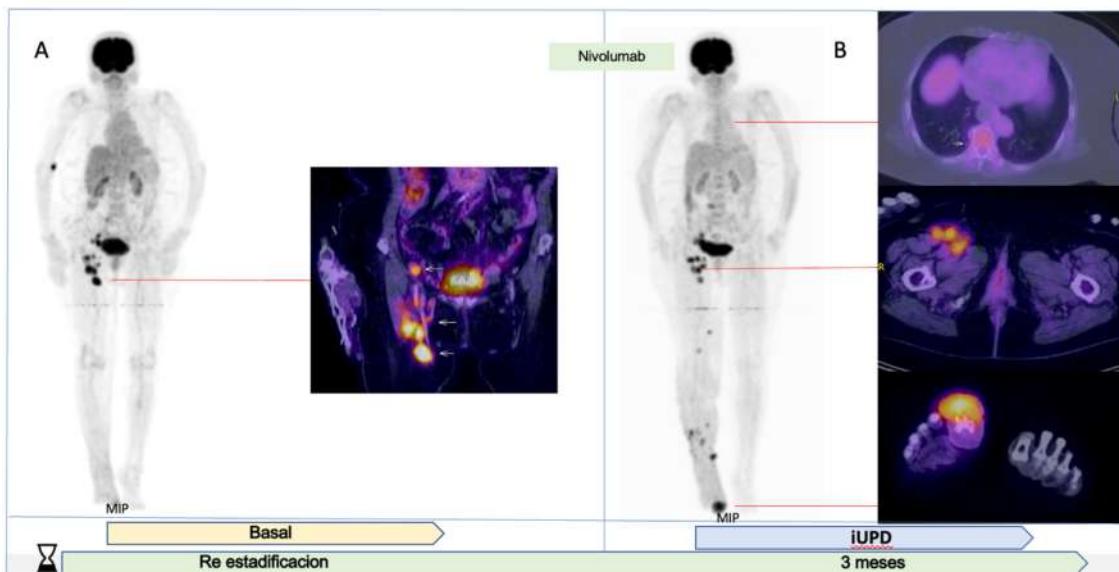


Figura 4. Enfermedad en progresión metabólica no confirmada (iUPD). Melanoma maligno de 1er dedo de pie derecho, tratado con recepción con bordes quirúrgicos comprometidos. A: ¹⁸F-FDG PET/CT Re estadiaje: Adenopatías hipermetabólicas en la pelvis a nivel de la ilíaca primitiva cadena iliaca externa región inguinal derecha con SUV max hasta de 10,2 mide 3 cm. Inicia tratamiento con Nivolumab desde abril 2022 hasta la fecha. ¹⁸F-FDG PET/CT primer control adenopatías hipermetabólicas a nivel de la ilíaca común, cadena iliaca externa y múltiples en región inguinal derecha, con SUV max de hasta 8,7 mide 1,8 cm en cadena iliaca externa derecha. Actualmente refiere persistencia de dolor en 1er dedo de pie derecho. Fuente: Dr. Palomino J. Perú.

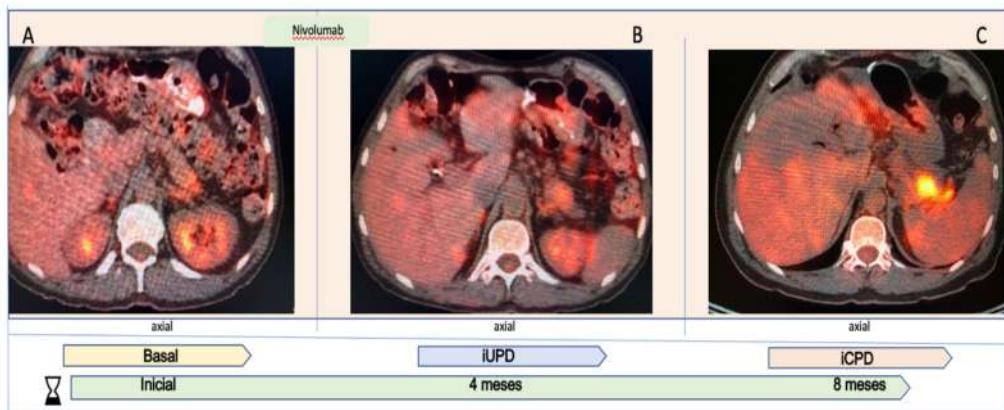


Figura 5. Enfermedad progresiva confirmada por el sistema inmunitario. (iCPD) Melanoma cutáneo pie izq con metastásico a cola del páncreas tratado con Nivolumab, A: ¹⁸F-FDG PET/CT, lesión hipermetabólica de moderado grado de captación, a nivel de la cola del páncreas B: ¹⁸F-FDG PET/CT Lesión hipermetabólica de moderado grado a nivel de la cola del páncreas el cual presenta aumento de volumen en relación con el estudio anterior Estudio clasificado con patrón enfermedad progresiva inmuno no confirmada. (iUPD) C: ¹⁸F-FDG PET/CT. Lesión hipermetabólica de alto grado donde persiste en volumen aumentado el cual confirma la iCPD. Fuente: Martí A. Colombia.

de 4-8 semanas para definir la enfermedad metabólica progresiva confirmada o para observar diferentes respuestas posibles que llevaran a un replanteamiento de los patrones de evaluación.

Aunque es esencial comparar los hallazgos con los del examen anterior, se recomienda la comparación con el estudio de referencia para decidir el patrón actual de respuesta en los estudios de seguimiento después de una enfermedad en progresión metabólica no confirmada ⁽²⁶⁻²⁹⁾.

PATRONES INUSUALES

Después de introducir las ICI como modalidad de tratamiento para los pacientes oncológicos, aparecieron nuevos patrones de respuesta como son, pseudoprogresión e hiperprogresión. Estos nuevos patrones se debieron al mecanismo biológico de la acción farmacológica y se encontró que diferían de los establecidos después de la quimioterapia citotóxica o la radioterapia. A lo largo de los años, se observó que una respuesta funcional a la inmunoterapia suele preceder a una respuesta morfológica; por lo tanto, los criterios morfológicos son inadecuados para la evaluación de estas situaciones que generalmente requieren más tiempo para lograr un efecto clínico final ^(30,31).

PSEUDOPROGRESIÓN

Dado que el crecimiento tumoral o las lesiones tumorales recién detectables generalmente se clasifican como enfermedad progresiva basada en *RECIST*, la pseudoprogresión no se diagnostica correctamente y puede resultar en una interrupción errónea del tratamiento o en una exclusión injustificada de los pacientes de los ensayos clínicos ⁽³²⁾.

La pseudoprogresión la definimos como un aumento irreal de la carga tumoral metabólica que se traduce en un aumento del ¹⁸ F - FDG, que oscila entre el 25 % y el 30 %, o la aparición de nuevas lesiones antes de la aparición de una

disminución o estabilidad posterior ^(33,34). Esto se explica por qué ocurre una infiltración de células inmunitarias en el tumor que lleva a un edema e inflamación intracelular y vasogénico, e incluso hemorragia intratumoral debido a las características de la vasculatura del tumor ⁽²⁸⁾.

Todas esas características podrían aparecer en diferentes momentos durante el tratamiento, lo que lleva a un aumento del ¹⁸ F- FDG en las imágenes PET, lo que constituye un requisito para el seguimiento con estudios a intervalos para la reevaluación de imágenes después de 4-8 semanas nunca más de 12 semanas; esto corre el riesgo de descompensación hasta el punto de ser incapaz de recibir quimioterapia de rescate ⁽¹²⁾.

Se ha descrito pseudoprogresión en un 2 % al 14 % de los pacientes después del uso de ipilimumab, un agente CTLA-4 ^(35,36), en otros tumores puede estar alrededor del <3 % con el uso de los inhibidores anti-PD-1 nivolumab y pembrolizumab ⁽³³⁾.

¹⁸ F - FDG - PET/CT ayuda a diferenciar la pseudoprogresión de la verdadera progresión. Una reducción en el diámetro del tumor podría posponerse hasta cierto punto, en lugar de los cambios en el metabolismo del tumor y los cambios en la viabilidad del tumor. A este respecto, algunos estudios han sugerido el uso de mediciones cuantitativas de índices volumétricos derivados de la PET ¹⁸ F - FDG, como el volumen del tumor metabólico (MTV) y glucólisis total de la lesión (TLG).

MTV expresa el volumen total de lesiones tumorales con mayor actividad metabólica, es decir, el volumen de lesiones tumorales con un SUV por encima de un cierto umbral. Por otro lado, TLG estima cuanta glucosa consume la totalidad de las lesiones tumorales presentes en un individuo. Se ha determinado que el MTV y TLG representan las mejores herramientas pronósticas de mediciones metabólicas, ya que reflejan la carga tumoral de manera más fiable ^(37,38).

HIPERPROGRESIÓN

Un término con varias definiciones, que significa una pronunciada aceleración del crecimiento tumoral⁽³⁹⁾.

Durante la inmunoterapia que se manifiesta con un peor resultado clínico^(40,41). Un patrón de respuesta nuevo y desafiante independiente del tipo histológico, con un rango de incidencia del 9 % a un 29 %^(42,43). Que ha sido relacionado principalmente con el uso de agentes anti-PD-1/PD-L1 y anti-CTLA-4.

Se desconoce la fisiopatología subyacente exacta de la hiperprogresión (HPD). Se han propuesto cinco hipótesis principales:

- a. Expansión de las células reguladoras T
- b. Agotamiento de las células T
- c. Modulación de subconjuntos inmunitarios protumorigénicos
- d. Activación de la vía oncogénica
- e. Inflamación aberrante⁽⁴³⁾.

Factores como la edad (> 65 años) y la aparición de más de dos lesiones metastásicas al inicio de la recurrencia de la enfermedad local regional se han asociado previamente con la hiperprogresión⁽⁴²⁾.

El clínico siempre debe considerar un cambio en el tratamiento después de la HPD debido a la alta mortalidad y media de supervivencia general de 3-6 meses. No hay criterios de respuesta actuales relacionados con el sistema inmunitario que permitan diferenciar entre la hiperprogresión, la progresión verdadera y la pseudoprogresión dentro de las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Esto hace que una segunda evaluación sea esencial para evitar:

- a. Cese temprano del tratamiento que eventualmente puede proporcionar un beneficio terapéutico.
- b. Mantener a un paciente en un tratamiento ineficaz.

VISIÓN

La ¹⁸ F - FDG - PET/CT sigue evolucionando en la evaluación de la respuesta a la terapia ICI. Algunos autores han probado los criterios basados en PET (por ejemplo, *PERCIST* [*imPERCIST*] modificado por inmunoterapia). Se ha descubierto que mejoran el rendimiento discriminatorio y pronóstico de la ¹⁸ F - FDG - PET/CT como biomarcador de respuesta⁽⁴⁴⁾. La semicuantificación es una de las marcadas ventajas de la ¹⁸ F - FDG - PET/CT, ya que permite una evaluación objetiva y reproducible de la respuesta tumoral.

Se están aplicando nuevos parámetros semicuantitativos, como el volumen metabólico del tumor (MTV) y glucólisis total de la lesión (TLG), con resultados alentadores para diferentes tumores y tratamientos, incluida la terapia con ICI⁽⁴⁴⁾. Estos cálculos tienen un fuerte poder predictivo para la respuesta al bloqueo de PD-L1, pero también para la expresión tumoral de PD-L1 en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas. Otro enfoque emergente y prometedor es la determinación de la MTV de cuerpo entero como una herramienta para evaluar la carga total de la enfermedad, evitando errores de muestreo y proporcionando una visión general más completa de la extensión de la enfermedad, así como un mejor biomarcador predictivo y pronóstico⁽⁴⁵⁾.

Recientemente, la marcación de los bloqueadores de puntos de control inmunitario con isótopos PET, como el circonio 89 (^{89m}Zr) y Fluor 18 deoxiglucosa (¹⁸ F - FDG), ha abierto un campo prometedor para la obtención de imágenes moleculares en la evaluación de la terapia con ICI. Estas técnicas se basan principalmente en la marcación de anticuerpos contra los antígenos PD-1 o PD-L1. Junto con otras aplicaciones, el uso de anticuerpos marcados en PET se ha denominado *inmunoPET*. Esta tiene el potencial de superar algunas imprecisiones actuales en la

selección de pacientes para el tratamiento con ICI mediante el uso de biomarcadores basados en tejidos relacionados con el muestreo de tejidos, así como permitir la predicción e incluso la evaluación de las respuestas. Además, al evaluar la expresión *in vivo* de antígenos de puntos de control inmunitario en todo el cuerpo, la *inmunoPET* permite visualizar la acumulación de marcadores no tumorales, prediciendo potencialmente los efectos adversos derivados de esta acumulación no objetiva^(46,47).

Por último, pero no menos importante, la inteligencia artificial y los enfoques basados en la radiómica han mostrado un gran potencial para gestionar el creciente número de parámetros derivados del PET. Algunos autores han propuesto formas radiómicas multiparamétricas para combinar múltiples parámetros derivados del PET, por lo tanto, mejorar el poder predictivo y pronóstico de los biomarcadores derivados del PET⁽⁴⁷⁾.

Concluimos en que: es importante definir que los patrones de respuesta y progresión a la inmunoterapia pueden diferir de los observados con otras terapias tradicionalmente conocidas.

En este difícil escenario, la ¹⁸ F - FDG - PET/CT permite una evaluación no solo para monitorear la respuesta terapéutica, sino también para la selección, predicción y pronóstico de los pacientes. Esto nos lleva a otro nivel a la hora de interpretar estas imágenes, ya no es solo describir lesiones y definir grados de captación, ahora es necesario comparar, calcular, codificar tanto los valores cuantitativos como los cualitativos y aplicar criterios y patrones establecidos universalmente para así poder tener una verdadera interpretación final que tendrá mayor exactitud de la realidad de estos casos.

Teniendo todo esto en cuenta parece razonable por ahora ser cautos en la interpretación de los informes al referirnos a la respuesta terapéuticas de estas inmunoterapias. Tratar de describir con detalle las modificaciones que han experimentado

las lesiones tumorales con la terapia y utilizar las clasificaciones de las categorías de respuesta como complemento acorde a lo descrito, para que el médico que solicita el estudio pueda incorporar esta información al resto de parámetros clínicos y analíticos y decidir entonces en qué categoría de respuesta se encuentra el paciente.

La continuación del tratamiento más allá de la progresión debe considerarse solo en pacientes cuidadosamente seleccionados cuyas condiciones clínicas hayan mejorado o se hayan estabilizado para aquellos con una enfermedad que progresó rápidamente, y que no hayan experimentado toxicidades graves.

Agradecimientos: Grupo Conceptualizando.

Conflictos de interés: En cuanto al presente trabajo de investigación clínica no ha habido ningún conflicto de interés. Su contenido y finalidad ha sido con fines de divulgación del conocimiento científico.

REFERENCIAS

1. Reyes S, González K, Rodríguez C, Navarrete-M, Salazar A, Villagra A, et al. Actualización general de inmunoterapia en cáncer. Disponible en: URL: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000700970
2. Idikio HA. Human cancer classification: A systems biology-based model integrating morphology, cancer stem cells, proteomics, and genomics. *J Cancer*. 2011;2:107-115.
3. Hanahan D, Weinberg RA. Review Hallmarks of Cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674.
4. Minda AG, Awel FS, Seifudin KA, Gezahegne MK. Immunotherapy against cancer: A comprehensive review. *J Cancer Res Exp Oncol*. 2016;8(2):15-25.
5. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: The beginning of the end of cancer? *BMC Med*. 2016;14:73.

6. Wang M, Yin B, Wang HY, Wang RF. Current advances in T-cell-based cancer immunotherapy. *Immunotherapy*. 2014;6(12):1265-1278.
7. Lohmueller J, Finn OJ. Current modalities in cancer immunotherapy: Immunomodulatory antibodies, CARs and vaccines. *Pharmacol Ther*. 2017;178:31-47.
8. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017;(541):321-330.
9. Dobosz P, Dzieciatkowski T. The intriguing history of cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2019;10:2965.
10. Oliveira LJC, Gongora ABL, Jardim DLF. Spectrum and clinical activity of PD-1/PD-L1 inhibitors: Regulatory approval and under development. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(7):70.
11. Bermejo A, Inhibidores de puntos de control inmunitario en la terapia del cáncer. 2021. Disponible en: URL: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/132557/BERMEJO%20TOSCANO%20ALVARO.pdf?sequence=1&isAllowed=true>
12. Costa L, Queiroz M, Barbosa F, Nuñes R, Zanboni E, Ruiz M, et al. Reassessing patterns of response to immunotherapy with PET: From morphology to metabolism. *RadioGraphics*. 2021;41(1):120-143.
13. Anwar H, Sachpekidis C, Winkler J, Kopp-Schneider A, Haberkorn U, Hassel JC, et al. Absolute number of new lesions on ¹⁸F-FDG PET/CT is more predictive of clinical response than SUV changes in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(3):376-383.
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228-247.
15. Hyun JO, Lodge MA, Wahl RL. Practical PERCIST: A simplified guide to PET response criteria in solid tumors 1.0. *Radiology*. 2016;280(2):576-584.
16. Muentes J, Gutiérrez L. Criterios de respuesta metabólica a la inmunoterapia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2020;39(1):51-56.
17. Aglietta M, Regge D, editores. En: *Imagen de la respuesta tumoral a la terapia*. Milán, Italia: Springer; 2012.
18. Kwak J, Harsha ST, Van den Abbeele A, Koo PJ, Jacene HA. Cancer immunotherapy: Imaging assessment of novel treatment response patterns and immune-related adverse events. *RadioGraphics*. 2015;35(2):424-437.
19. Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, Agarwala S, Amatruda T, Bineset S, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(10):588-598.
20. Parghane RV, Basu S. PET/Computed tomography in treatment response assessment in cancer: An overview with emphasis on the evolving role in response evaluation to immunotherapy and radiation therapy. *PET Clin*. 2020;15(1):101-123.
21. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: Guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):e143-e152.
22. Prigent K, Aide N. ¹⁸F-Fludeoxyglucose PET/Computed tomography for assessing tumor response to immunotherapy and detecting immune-related side effects: A checklist for the PET reader. *PET Clin*. 2020;15(1):1-10.
23. Pinker K, Riedl C, Weber WA. Evaluating tumor response with FDG PET: Updates on PERCIST, comparison with EORTC criteria and clues to future developments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(Suppl 1):S55-S66.
24. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber J, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009;15(23):7412-7420.
25. Kwak JJ, Tirumani SH, Van den Abbeele AD, Koo PJ, Jacene HA. Cancer immunotherapy: Imaging assessment of novel treatment response patterns and immune-related adverse events. *RadioGraphics*. 2015;35(2):424-437.
26. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;50(Suppl 1):S122-S150.
27. Gerwing M, Herrmann K, Helfen A, Schliemann C, Berdel W, Eisenblätter M, et al. The beginning of the end for conventional RECIST: Novel therapies require novel imaging approaches. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(7):442-458.
28. Litière S, Collette S, de Vries EGE, Seymour L, Bogaerts J. RECIST: Learning from the past to build the future. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(3):187-192.

29. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3541-3543.
30. Solinas C, Porcu M, Hlavata Z, De Silva P, Puzzoni M, Willard-Gallo K, et al. Critical features and challenges associated with imaging in patients undergoing cancer immunotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;120:13-21.
31. Unterrainer M, Ruzicka M, Fabritius MP, Mittlmeier L, Winkelmann M, Rüenthaler J, et al. PET/CT imaging for tumour response assessment to immunotherapy: Current status and future directions. *Eur Radiol Exp.* 2020;4(1):63.
32. Aide N, Hicks RJ, Le Tourneau C, Lheureux S, Fanti S, Lopci E. FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy: Report on the EANM symposium on immune modulation and recent review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(1):238-250.
33. Carter BW, Bhosale PR, Yang WT. Immunotherapy and the role of imaging. *Cancer.* 2018;124(14):2906-2922.
34. Di Giacomo AM, Danielli R, Guidoboni M, Calabro L, Carlucci D, Miracco C, et al. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: Clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunol Immunother.* 2009;58(8):1297-1306.
35. Sachpekidis C, Anwar H, Winkler J, Kopp-Schneider A, Larribere L, Uwe Haberkorn U, et al. The role of interim 18F-FDG PET/CT in prediction of response to ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imagin.* 2018;45(8):1289-1296.
36. Kaira K, Higuchi T, Naruse I, Arisaka Y, Tokue A, Altan B, et al. Metabolic activity by 18F-FDG-PET/CT is predictive of early response after nivolumab in previously treated NSCLC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(1):56-66.
37. Im H-J, Pak K, Cheon GJ, Kang K, Kim SJ, Kim I, et al. Prognostic value of volumetric parameters of ¹⁸F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(2):241-251.
38. Frelaut M, Le Tourneau C, Borcoman E. Hyperprogression under immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20 (11):2674.
39. Soria F, Beleni AI, D'Andrea D, Resch I, Gust K, Gontero P, et al. Pseudoprogression and hyperprogression during immune checkpoint inhibitor therapy for urothelial and kidney cancer. *World J Urol.* 2018;36(11):1703-1709.
40. Castello A, Rossi S, Mazziotti E, Toschi L, Lopci E. Hyperprogressive disease in patients with non-small cell lung cancer treated with checkpoint inhibitors: The role of 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2020;61(6):821-826.
41. Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res.* 2017;23(8):1920-1928.
42. Champiat S, Ferrara R, Massard C, Besse B, Marabelle A, Soria J, et al. Hyperprogressive disease: Recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(12):748-762.
43. Ito K, Teng R, Schöder H, Humm J, Ni A, Michaud L, et al. 18F-FDG PET/CT for Monitoring of Ipilimumab Therapy in Patients with Metastatic Melanoma. *J Nucl Med.* 2019;60(3):335-341.
44. Wei H, Jiang H, Song B. Role of medical imaging for immune checkpoint blockade therapy: From response assessment to prognosis prediction. *Cancer Med.* 2019;8(12):5399-5413.
45. Bensch F, van der Veen EL, Lub-de Hooge MN, Jorritsma-Smit A, Boellaard R, Kok I, et al. 89Zr-atezolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer. *Nat Med.* 2018;24(12):1852-1858.
46. Niemeijer AN, Leung D, Huisman MC, Bahce I, Hoekstra OS, van Dongen, et al. Whole body PD-1 and PD-L1 positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer. *Nat Commun.* 2018;9(1):4664.
47. Mu W, Tunali I, Gray JE, Qi J, Schabath MB, Gillies RJ. Radiomics of 18F-FDG PET/CT images predicts clinical benefit of advanced NSCLC patients to checkpoint blockade immunotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(5):1168-1182.

PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. Del 18 de enero 2024 al 20 de enero 2024. San Francisco, California. Mayor información: www.asco.org.
2. ESMO Targeted Anticancer Therapies Congress 2024. Del 26 de febrero 2024 al 28 de febrero 2024. Paris, Francia. Mayor información: <https://www.esmo.org/meeting-calendar/esmo-tat-2024>
3. The 2024 Multidisciplinary Head and Neck Cancers Symposium. Del 29 de febrero al 02 de marzo 2024. Phoenix, Arizona. Mayor información: <https://www.astro.org/Meetings-and-Education/Live-Meetings>
4. The European Lung Cancer Congress (ELCC 2024). Del 20 de marzo 2024 al 23 de marzo 2024. Praga. Mayor información: <https://www.esmo.org/meeting-calendar/european-lung-cancer-congress-2024>
5. The Joint International Congress on Innovative Approaches in Head and Neck Oncology (9th ICHNO). Del 21 de marzo 2024 al 23 de marzo 2024. Barcelona, España. Mayor información: <https://www.esmo.org/meeting-calendar/ichno-2024>
6. ESMO Breast Cancer 2024. Del 15 de mayo 2024 al 17 de mayo 2024. Berlín, Alemania. Mayor información: <https://www.esmo.org/meeting-calendar/esmo-breast-cancer-2024>
7. ESTRO 2024. Del 03 de mayo 2024 al 07 de mayo 2024. Glasgow, Reino Unido. Mayor información: <https://www.estro.org/Congresses/ESTRO-2024>
8. ASCO Anual Meeting. Del 31 de mayo 2024 al 04 de junio 2024. Chicago. Mayor información: <https://conferences.asco.org/am/attend>

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Licens*