



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. 37, No. 1

Enero - Marzo 2025

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



SUMARIO

EDITORIAL

Discurso de Orden. José Francisco Mata Iturriza. 1

ARTÍCULOS ORIGINALES

Inteligencia artificial en PET/CT y PET/RM en oncología: los cuatro escenarios. Luis Colmener, María Torres, Sergio Zúñiga, Luis Bernal, Mario León, Hernán Lupera, Fernando Terán, Javier Vilar, Hans Bowles. 5

Braquiterapia guiada por imágenes con planificación 3D en cáncer de cuello uterino. Experiencia preliminar. Nelson Urdaneta, Rosario Reyes, Perfecto Abreu, Laura Aguirre, Héctor Rodríguez, Luis Lira, Andrés Vera, María G Villegas, Doris Barboza, Carlos Hernández, Eneimar D'Anna. 16

Frecuencia de la mutación BRCA1/BRCA2 en cáncer de ovario y uso de inhibidores PPAR. Guillermo Borgia H, Carlos Sucre M, Lilliam Vivas C, Héctor Salazar A. 37

Protocolo TNTOP-IOMPC23: terapia neoadyuvante total y órgano preservación en el cáncer de recto localmente avanzado. Eliecer A. Payares, Iván R. Tortolero C, Jon P. Urbistazu M, Liliana Castillo D, Héctor R. Jiménez N, Paola G. Morillo P, Yaneida K. Pico G. 45

Macrocitosis eritroide: predictor de eficacia en pacientes con adenocarcinoma de pulmón tratados con Pemetrexed. Helen Hennig G, Andrea Sánchez, Carlos Sucre M, Lilliam Vivas Héctor Salazar. 59

CASOS CLÍNICOS

Carcinoma primario de peritoneo. Una neoplasia infrecuente. A propósito de un caso. Luis J. Solórzano, Raquel Mendoza, Wladimir Villegas, Lorena Villarreal. 71

Condroblastoma de pared costal fenómeno neoplásico raro. Reporte de caso y revisión de la literatura. Juan Carlos Araujo-Cuauro, Milagros Sánchez de Rosales. 77

DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

¿Está ganando terreno la neoadyuvancia endocrina en cáncer de mama? Ana Cecilia Contreras C, Nino Ferri N. 85

FE DE ERRATAS

Cirugía oncoplástica versus cirugía preservadora oncológica en cáncer de mama: un estudio multicéntrico en Venezuela. Víctor Acosta M, Víctor Acosta F, Alberto Contreras, José Navarro M, Lilian Navarro C, Bexaida Navarro C, César Ramírez, Ana Ramírez C, Carmen E Marín, Marthelena Acosta M, Oscar Martínez, Carolina Albornett. 99

NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 100

Instrucciones generales para los autores V



SUMMARY

EDITORIAL

Speech of Order. Jose Francisco Mata Iturriza 1

ORIGINAL ARTICLES

Artificial intelligence in PET/CT and PET/MRI the four escenarios. Luis Colmener, Maria Torres, Sergio Zuniga, Luis Bernal, Mario Leon, Hernan Lupera, Fernando Teran, Javier Vilar, Hans Bowles. 5

Image-guide Brachytherapy with 3D planning in cervical cancer. Preliminary experience. Nelson Urdaneta, Rosario Reyes, Perfecto Abreu, Laura Aguirre, Hector Rodriguez, Luis Lira, Andres Vera, Maria G Villegas, Doris Barboza, Carlos Hernandez, Eneimar D'Anna. 16

Frequency of BRCA1/BRCA2 mutation in ovarian cancer and use of PPAR inhibitors. Guillermo Borga H, Carlos Sucre M, Lilliam Vivas C, Hector Salazar A. 37

TNOP-IOMPC23: Total neoadjuvant therapy and organ preservation in locally advance rectal cancer. Eliecer A. Payares, Ivan R. Tortolero C, Jon P. Urbistazu M, Liliana Castillo D, Hector R. Jimenez N, Paola G. Morillo P, Yaneida K. Pico G. 45

Thyroid macrocytosis predivtor of efficacy in patients with lung adenocarcinoma treated whit Pemetrexed. Helen Hennig G, Andrea Sanchez, Carlos Sucre M, Lilliam Vivas, Hector Salazar. 59

CLINICAL CASES

Primary carcinoma of the peritoneum . A rare neoplasm. About a case. Luis J. Solorzano. Raquel Mendoza, Wladimir Villegas, Lorena Villarreal. 71

Costal wall chondroblastoma, a rare neoplastic phenomenon. Case report and literatura review. Juan Carlos Araujo-Cuauro, Milagros Sanchez de Rosales. 77

INTEREST IN ONCOLOGY

Is endocrine neoadjuvant gaining ground in breast cancer? Ana Cecilia Contreras C, Nino Ferri N. 85

ERRATA

Oncoplastic surgery versus oncological sparing surgery in breast cancer. Amulticenter study in Venezuela. Victor Acosta M, Victor Acosta F, Alberto Contreras, Jose Navarro M, Lilian Navarro C, Bexaida Navarro C, Cesar Ramirez, Ana Ramirez C, Carmen E Marin, Marthelena Acosta M, Oscar Martinez, Carolina Albornett. 99

NEWS

Principal National e International Events 100

General instruction for authors. V

Revista Venezolana de Oncología



VOI. 37

ENERO- MARZO 2025

Nº 1

EDITORIA:

Dra. Ingrid Nass de Ledo.

EDITORIAASISTENTE:

Dra. Josepmilly Peña Colmenares.

COMITÉ EDITORIAL:

Víctor Acosta Freitas.

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)

EDICIÓN Y PUBLICIDAD:

ATEPROCA C.A. Tel.: +58 (212) 793-5103

E-mail: ateproca@gmail.com

<http://www.ateproca.com>

DISTRIBUCIÓN:

Sociedad Venezolana de Oncología

DEPÓSITO LEGAL:

Depósito legal: pp 19892DF538

Depósito legal: ppi 201402DC4448

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

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

JUNTA DIRECTIVA. 2024 – 2026

PRESIDENTE:

Dr. Augusto Pereira González

VICEPRESIDENTE:

Dra. Cristina García Sebastián

SECRETARIO:

Dr. José Rafael Prince Duno

DIRECTORA DE PUBLICACIONES:

Dra. María Belén Fuentes

DIRECTORA DE FINANZAS:

Dra. Belkis López Zamora

DIRECTORA DE EDUCACIÓN:

Dra. Sara Ott Itriago

DIRECTOR DE RELACIONES INSTITUCIONALES:

Dr. Ricardo Paredes Hany

DIRECCIÓN:

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

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 N°: 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: svotrabajoslibres@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/homepagee.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

DISCURSO DE ORDEN

JOSÉ FRANCISCO MATA ITURRIZA

PRESIDENTE HONORARIO XXI CONGRESO VENEZOLANO DE ONCOLOGÍA

Distinguida y apreciada Dra. Doris Barbosa Dávila, presidente de la SVO y demás miembros de la Junta Directiva, estimados colegas, familiares y todos los presentes:

Es para mí un verdadero honor el haber sido nombrado Presidente Honorario del XXI Congreso Venezolano de Oncología. Y la emoción que me embarga tiene doble motivo: Primero porque ha sido un reconocimiento que no esperaba y; segundo porque, el hecho de que sea en la Isla de Margarita tiene para mí un gran significado. Si bien no nací aquí, la isla de Margarita es cuna de al menos seis generaciones ancestros. Por otra parte, en esta preciosa isla han nacido numerosas destacadas personalidades en todos los ámbitos y profesiones.

La familia Mata, en la historia de la isla de Margarita.

Policarpo de Mata Romero (1793-1881), fue el padre de mi tatarabuelo. Nació en Santa Ana del Norte, el 26 de enero de 1793. Hijo de Manuel Isidro Mata y María de los Dolores Romero. Como TCnel/Mayor General, participó en 4 batallas en la isla, comandando, junto al Gral. Francisco Esteban Gómez, la de mayor importancia, la batalla de Matasiete, el 31 de julio de 1817, en la que se logró la independencia de la isla. Fue gobernador de la isla y comandante de Armas de la Provincia de Margarita. Falleció en

la isla el 24 de agosto de 1881. Es un PRÓCER DE LA INDEPENDENCIA.

Su hermana, **Petronila de Mata Romero** (1794-1854), esposa del Cnel. José Esteban Gómez, se infiltraba en las tropas enemigas para obtener información estratégica de guerra, por ello fue reconocida como heroína de la independencia. En 1816, estando embarazada, fue capturada en playa Moreno y condenada a prisión inicialmente en los calabozos del Castillo San Carlos de Borromeo y finalmente en La Guaira. Luego del parto, no le permitieron amamantar a su hijo, quien falleció a los pocos meses por desnutrición. Fue liberada en 1821 y falleció en La Asunción el 05 de octubre de 1854.

Ángel Víctor Mata Godoy (1828-1907), mi tatarabuelo, nacido en la isla, hijo del Gral. Policarpo Mata Romero, fue gobernador de Margarita.

Mi tío bisabuelo fue **Luis Mata Illas** (1865-1907). Hijo de don Ángel Víctor Mata Godoy, nació en La Asunción. Médico egresado de la UCV y político. Fue presidente del Estado Nueva Esparta, Gobernador del Estado Amazonas, ministro de obras públicas y cónsul de Venezuela en Cúcuta. Siendo Gobernador del Distrito Federal, fue asesinado por el Gral. Eustoquio Gómez, primo hermano del Gral. Juan Vicente Gómez, el 29 de enero de 1907.

Policarpo Mata Sifontes (1900-1988), mi abuelo, hijo de Don Policarpo Mata Illas, nació en Pampatar el 02 de febrero de 1900. El menor de seis hermanos, como único sostén de su familia, se trasladó a Puerto. Cabello a los 14 años y luego a Caracas a los 18 años para trabajar desde temprana edad. Por motivos políticos, estuvo preso en la cárcel de La Rotunda junto a su compadre, Jóvito Villalba, también oriundo de Pampatar, reconocido político demócrata y candidato presidencial de la república. Don Polito, como lo apodaban, fue gran emprendedor y un destacado empresario. En 1928, trajo a Venezuela y desarrolló la tecnología de los pozos de aguas profundas, oficio al que se dedicó por más de 50 años, sembrando el país con cientos de pozos distribuidos en todo el territorio nacional. También fue un exitoso ganadero. Tuve el honor de contar con su presencia en mi acto de grado como médico cirujano egresado de la Universidad de Carabobo en mayo de 1980.

Como anécdota, el Dr. Luis Razetti, quien, entre otras especialidades, era médico partero, no solo fue padrino de bodas de mi abuelo Polito y mi abuela Margot Sordo de Mata Sifontes, sino que le atendió el parto gemelar en el que nació mi padre, Luis Mata Sordo.

Hijos Ilustres de Margarita: destacados escritores, poetas, músicos, maestros, políticos y médicos han nacido en esta maravillosa isla. Me referiré a los médicos que han hecho grandes aportes a la oncología en Venezuela.

Dr. Modesto Rivero González (1928-2016). Nació en El Maco. Se graduó de médico en la Universidad Central de Venezuela (UCV) en 1954. Fue el primer residente de posgrado de radioterapia en la UCV. Doctorado en Ciencias Médicas (1964) con tesis sobre radioterapia en cáncer de vejiga. Fundador de la cátedra de radioterapia y radioisótopos en la UCV. Fue jefe de la cátedra (1979-1983). Jefe de la Unidad de Radioterapia de la Policlínica Santiago León en Caracas. Fue pastor y predicador. Diputado al

Congreso Nacional (1988-1993). Candidato presidencial y a la gobernación de Nueva Esparta. Falleció el 06 de mayo de 2016, en Guanta, Estado Anzoátegui. La unidad de radioterapia del Hospital Luis Ortega de Margarita lleva su epónimo.

Dr. Ramón Millán García (1937-2008). Nació en La Asunción. Se graduó de médico en la UCV (1962). Adjunto de radioterapia en el Instituto de Oncología “Dr. Luis Razetti” desde 1966 a 1977. Jefe del servicio de radioterapia y medicina nuclear (1987-1987). Fundador de la revista Acta Oncológica Venezolana de la que fue director (1975-1987). Autor de múltiples publicaciones, entre ellas destaca: plan nacional de tratamiento del cáncer de cuello uterino con radiaciones ionizantes; Hospital Universitario de Caracas años 1974-1984. La unidad de Radioterapia de San Juan de los Morros, lleva su nombre.

Dr. Francisco Aguilera García (1929-). Médico cirujano egresado de la UCV (1955). Posgrado de cirugía oncológica en el Instituto de Oncología “Dr. Luis Razetti” (1958-61). Presenta en 1966 su tesis doctoral: “La excenteración pelviana en el tratamiento del cáncer ginecológico avanzado”, galardonado con el Premio de Cirugía Fermín Díaz. Premio Nacional de Cirugía Fermín Díaz con el Trabajo “Cáncer de Cuello Uterino. Evaluación de un Tratamiento Integrado Original” (1973), procedimiento radio quirúrgico que, con algunas modificaciones, fue implementado como una alternativa al plan nacional del tratamiento del cáncer de cuello uterino. Fue médico adjunto y jefe del servicio de ginecología del Instituto de Oncología “Dr. Luis Razetti” (1958-83). Fue director nacional de Oncología del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (1983-94). Fue presidente de las Sociedades Científicas: Dr. Bernardo Guzmán Blanco del Oncológico Luis Razetti (1975-77), de la Sociedad Venezolana de Cirugía (1975-77) y de la Sociedad Venezolana de

Oncología (1983-85). El Dr. Aguilera ha recibido múltiples honores y reconocimientos como son: Orden Gral. Juan Bautista Arismendi (Dto. Arismendi, Estado. Nueva Esparta 1975). Orden Francisco de Miranda II Clase (marzo 1978). Hijo Ilustre de Porlamar (Concejo Municipal Distrito. Mariño, Estado. Nueva Esparta 28/02/80). Orden Gral. Francisco Esteban Gómez 1ª. Clase (La Asunción, mayo 1984), entre muchos otros. Fue presidente Honorario del XII Congreso Venezolano de Oncología y XVI Congreso de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Cancerología (FLASCA), Porlamar Octubre del 2006.

Dr. Joaquín Lugo Cruz (1957-) Nació en Santa Ana del Norte. Médico cirujano egresado de la UCV. Posgrado de Cirugía Oncológica del Hospital Oncológico Padre Machado. Adjunto del servicio de cabeza y cuello de dicho hospital (1990-2002). Presidente de la SVO (2002-2004). Un saludo a mi amigo el Dr. Carlos Narváez, oriundo también de la isla, cirujano oncólogo egresado del Instituto de Oncología “Dr. Luis Razetti” y quien ejerce aquí en Margarita.

Otros médicos destacados nacidos en la Isla incluyen: Francisco Antonio Rísquez (1856-1941). Nace en Juan Griego. Médico. Farmacéutico. Pedagogo. Rector de la Universidad Central de Venezuela, autor de la primera farmacopea del país entre otras publicaciones. Agustín Rafael Hernández (1886-1926). Médico egresado de la Universidad Central de Venezuela. El 19 de enero de 1925, practica la primera gastrectomía en Venezuela.

Otras personalidades destacadas oriundas de Margarita incluyen los Generales Juan Bautista Arismendi y Santiago Mariño, Luis Beltrán Prieto Figueroa; educador, poeta, abogado y político; Jóvito Villalba, abogado y político, el músico compositor Inocente Carreño, Francisco Narváez, pintor y escultor, Francisco Mata, compositor y cantante de música folclórica, entre otros.

Nuestra sociedad, fundada el 08 de abril de 1954, arribó este año a sus 70 años. Hoy iniciamos nuestro XXI congreso, los cuales se celebran cada dos años, habiendo sido interrumpido solo por algún evento de fuerza mayor, siempre con un alto nivel científico y con la participación de invitados nacionales e internacionales muy calificados. Organizar y celebrar exitosamente un congreso no es tarea fácil, aún más en nuestro país, conocidas las condiciones y grandes limitaciones económicas, de apoyo gubernamental, logística, etc. Se requiere de un gran esfuerzo y una labor titánica para lograrlo. Un especial reconocimiento a la Dra. Ingrid Nass de Ledo por su esmero y constancia durante muchos años en mantener activa y vigente la Revista de la Sociedad Venezolana de Oncología.

La Sociedad Venezolana de Oncología se ha caracterizado por su constancia, seriedad y responsabilidad. No se limita a organizar un congreso, sino también de promover y apoyar en forma permanente una actividad académica continua, realizando cursos y eventos científicos de calidad en cada una de las especialidades oncológicas y en distintos lugares del país. Le debe corresponder también velar por los principios éticos de quienes ejercen la especialidad, fijar posiciones claras ante publicaciones o informaciones relacionadas con la oncología no acordes con la realidad y ser muy celosa con las credenciales y competencias a la hora de seleccionar a los Miembros de nuestra Sociedad. Debe hacer un llamado al uso moderado de las tan utilizadas redes sociales, muchas veces con el fin de promoción personal, para aprovecharlas más bien para la divulgación de la prevención y el diagnóstico temprano del cáncer y con fines educativos. La Sociedad debe motivar y exhortar a los Miembros Asociados a cumplir los requisitos para su debido ascenso a Miembros Titulares para ir formando la generación de relevo que pueda ocupar cargos directivos en la misma.

No podemos dejar de referirnos a mal estado de la atención pública de los pacientes oncológicos, quienes además de acudir, en su mayoría, en estadios avanzados de la enfermedad, no cuentan con una atención adecuada y tratamiento oportuno. Deben costear sus exámenes y estudios de imagen y muchas veces los de anatomía patológica, esperar meses para obtener un turno quirúrgico y/u obtener un cupo en radioterapia, ya que son muy escasos los centros que la disponen, lo que hace que con frecuencia observemos recaídas antes de iniciarla y ensombreciendo su pronóstico. Debe ser también función de nuestra Sociedad solicitar y exhortar a los organismos competentes para que se aboquen a la solución de las grandes fallas en materia de salud en el área de la oncología.

Quiero también rendir un homenaje póstumo a oncólogos formadores de generaciones quienes dieron grandes aportes a la oncología en el país, muchos de ellos a quienes tuve la oportunidad de tener como profesores y que ya partieron a otro mundo. Me quiero referir a los doctores Francisco Rincón Morales, Ali Valdivieso, Néstor Rincón, José Antonio Estévez, Raúl Vera Vera, José Ravelo Celis, Víctor Brito, Gerardo Hernández, Gustavo Rojas Martínez, Dakfo Woo, entre otros, pero muy especialmente a los doctores Esteban Garriga Michelena, Jesús Felipe Parra, Francisco Medina Echenagucia, Javier Padrón y Jorge Sánchez Lander, quienes además de transmitir conocimientos y experiencia, me brindaron su amistad.

Quiero dar las gracias por la oportunidad y la confianza brindadas para haber pertenecido a la Junta Directiva durante cinco períodos que culminaron con el XIV Congreso de oncología en la ciudad de Valencia en el 2010. Por otra parte, me siento afortunado de haberme formado como cirujano oncólogo en el Instituto de Oncología “Dr. Luis Razetti”, de pertenecer al servicio de cabeza y cuello, donde he desarrollado la mayor parte de mi experiencia en la especialidad y por formar parte del cuerpo docente del posgrado desde el año 2005.

Por último quiero agradecer a mi querida esposa Ligia, con quien he compartido más de cuarenta años de vida, quien ha sabido tener la paciencia y tolerancia para la cantidad de años, meses, días y horas que he dedicado a esta demandante profesión y a nuestros dos hijos, Gabriel y Guillermo, quienes también tuvieron que conformarse con las pocas pero fructíferas horas que les dediqué y que hoy forman parte de la diáspora que nos ha tocado vivir a la mayoría de los padres venezolanos, pero que gracias a sus principios y educación, han logrado destacarse en los países a donde migraron, Argentina y Australia, respectivamente. Si bien nos toca vivir y superar el síndrome del nido vacío, también es cierto que hemos tenido la oportunidad de conocer y disfrutar de esos países y sus culturas.

Le deseo a la actual Junta Directiva un exitoso congreso y a la nueva directiva, éxitos en su gestión.

Gracias a todos por su asistencia y por su paciencia.

¡Que disfruten del congreso!

Buenas noches

INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN PET/CT Y PET/RM EN ONCOLOGÍA: LOS CUATRO ESCENARIOS

LUIS COLMENTER, MARÍA TORRES, SERGIO ZÚÑIGA, LUIS BERNAL, MARIO LEÓN, HERNÁN LUPERA, FERNANDO TERÁN, JAVIER VILAR, HANS BOWLES.

GAMMANUCLEAR LTD CALI, COLOMBIA, CLÍNICA SANTA SOFÍA, CARACAS, VENEZUELA, HOSPITAL UNIVERSITARIO. UNIVERSIDAD NACIONAL COLOMBIA, PET/CT LIMA, PERÚ, SOLCA, GUAYAQUIL, ECUADOR. HOSPITAL METROPOLITANO DE QUITO, CIRUGÍA ONCOLÓGICA Y HEMATOLOGÍA, ECUADOR. CENTRO DE MEDICINA NUCLEAR MONTEVIDEO, URUGUAY, HOSPITAL MARTIN DOCKWEILER, BOLIVIA.

RESUMEN

La incorporación de Inteligencia Artificial en imágenes multimodales por PET/CT y PET/RM está revolucionando la atención de pacientes con cáncer. **OBJETIVO:** Este artículo explora cuatro aspectos clave. La academia, el ahorro de tiempo, personalización de los escritos, confiabilidad de la información sintetizada y la facilidad de escribir en forma interdisciplinaria resaltan entre los beneficios más significativos que la Inteligencia Artificial aporta a la esfera académica. Las técnicas, múltiples parámetros han cambiado en lo que llamamos rutinas tecnológicas, esta mejora la captura y procesamiento de imágenes médicas, resultando en diagnósticos más rápidos y confiables. La interpretación de imágenes médicas, está revolucionando la manera en que se elaboran los informes médicos mejorando significativamente la productividad, precisión y calidad del diagnóstico. En el paciente, definitivamente reduce la carga emocional y física asociada al examen y al diagnóstico en forma personalizada. **CONCLUSIÓN:** La fusión de Inteligencia Artificial con técnicas de imagenología multimodales está reescribiendo las reglas de la oncología. Este avance tecnológico representa un capítulo, donde la tecnología actúa como un puente hacia tratamientos más humanos y efectivos.

PALABRAS CLAVE: Inteligencia artificial, imágenes multimodales, PET/CT, oncología.

SUMMARY

The incorporation of Artificial Intelligence in the multimodal imaging with PET/CT and PET/MRI is a revolution in the cancer patient care. **OBJECTIVE:** This article explores four key aspects. The academy, the time savings, the personalization of writings, reliability of the synthesized information, and ease of interdisciplinary writing are among the most significant benefits that Artificial Intelligence brings to the academic sphere. Technologically, multiple parameters have changed in what we call technological routine; The Artificial Intelligence improves the capture and processing of the medical images, resulting in faster and more reliable diagnoses. In medical image interpretation, The Artificial Intelligence is revolutionizing the way medical reports are created and significantly enhancing the productivity, accuracy, and quality of diagnosis. For patients, the Artificial Intelligence definitely reduces the emotional and physical burden associated with the examination and diagnosis in a personalized manner. **CONCLUSION:** The fusion of the Artificial Intelligence with the multimodal imaging techniques is rewriting the rules of oncology. This technological advancement represents a chapter where technology acts as a bridge towards more humane and effective treatments.

KEYWORDS: Artificial intelligence, multimodal imaging, PET/CT, oncology.

Recibido: 28/09/2024 Revisado: 03/10/2024

Aceptado para publicación: 04/11/2024

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

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

INTRODUCCIÓN

La Inteligencia Artificial (IA) ha emergido como un recurso valioso en el ámbito de la oncología, particularmente en la optimización e interpretación de imágenes morfomoleculares y metabólicas. La sinergia entre la IA y estas avanzadas modalidades de imagenología ofrece una promesa significativa para el diagnóstico, manejo y seguimiento del cáncer. Las aplicaciones de la IA en la interpretación de la tomografía por emisión de positrones (PET) han sido objeto de un número creciente de estudios, destacando su capacidad para asistir en la detección, diferenciación, segmentación, estadificación y evaluación de respuesta al tratamiento, así como en la determinación del pronóstico en pacientes con cáncer. Sin embargo, la implementación de modelos basados en IA derivada de la PET aún enfrenta desafíos relacionados con la estandarización y reproducibilidad de las técnicas ^(1,2).

En este artículo nos enfocaremos en cuatro escenarios críticos que consideramos como la vanguardia en cuanto al impacto de estas técnicas en la práctica diaria. En el escenario académico, la IA está diseñando investigación y formación educativa en el desarrollo de una nueva era para diagnósticos precisos y tratamientos innovadores. Desde un punto de vista tecnológico, la IA está refinando las capacidades de adquisición y procesamiento de imágenes; se anuncia el comienzo de una nueva eficiencia en la imagenología oncológica. En el campo de la interpretación de imágenes, esto implica encontrar los patrones más predictivos, pero aún interpretables por humanos. La IA está reduciendo los errores diagnósticos, mejorando la precisión mediante la disminución de la vaguedad y estandarizando la interpretación. En el aspecto más humano de la medicina, la mejora

de la atención al paciente, la IA personaliza la gestión clínica ofreciendo terapias a medida y predicciones basadas en datos. La integración de la IA en la imagenología PET-CT y PET-RM está redefiniendo radicalmente el campo de la oncología.

Este conjunto de avances nos lleva a una atención más personalizada a los pacientes y a una reducción significativa de procedimientos invasivos, lo que a su vez está permitiendo el desarrollo de una medicina de precisión.

Este artículo tiene como objetivo proporcionar una comprensión integral del estado actual y el potencial futuro de la IA en las imágenes multimodalidad en oncología, enfatizando cómo su uso puede mejorar tanto la calidad como la seguridad y potenciar nuestra capacidad para interpretar los escaneos y seguir lesiones a lo largo del tiempo para un mejor cuidado del paciente.

INTRODUCCIÓN A LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN MEDICINA NUCLEAR

La medicina nuclear es una especialidad médica que utiliza trazadores radioactivos, también conocidos como radiofármacos. Estos trazadores permiten a los médicos rastrear su recorrido en el cuerpo a través de cámaras especialmente diseñadas, como la PET. Estas imágenes proporcionan en particular, un medio único para estudiar la biología del cáncer en vivo con información detallada sobre los procesos metabólicos o moleculares en el cuerpo de forma no invasiva, permitiendo una proyección del pronóstico del paciente más precisa ^(3,4).

La importancia de la IA en la medicina nuclear radica en su capacidad para mejorar significativamente los procesos de estudio anteriormente descrito. Además, contribuye al desarrollo de otras áreas del método como el diseño de nuevos radiofármacos. Esto puede acelerar el proceso de investigación y desarrollo al modelar cómo los radiofármacos interactúan con diferentes tipos de tejidos y enfermedades,

lo que lleva a un diseño más eficiente de estudios clínicos y a una rápida implementación de terapias innovadoras.

La PET/CT y PET/RM conocida como un sistema de modalidad dual o multimodalidad, es un sistema que utiliza técnicas de medicina nuclear donde combina la capacidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) para visualizar procesos metabólicos o moleculares y la tomografía computarizada (CT) o resonancia magnética (RM) que ofrece detalles anatómicos con alta resolución espacial. Esta integración permite una evaluación simultánea de la anatomía y la función, lo que es crucial para el mejor manejo de estos pacientes ⁽⁵⁾.

La IA ha potenciado la eficacia de las imágenes de la PET/CT y PET/RM al mejorar la precisión y la velocidad de las interpretaciones de las imágenes como factores técnicos pero también han complementado y disminuido los factores de error humano mejorando en el ámbito diagnóstico, los algoritmos avanzados de aprendizaje profundo que pueden detectar patrones complejos asociados con distintas patologías, lo que mejora la sensibilidad y especificidad en la detección y el diagnóstico de enfermedades.

Las investigaciones en este campo están en constante evolución, con estudios que exploran nuevas aplicaciones de la IA para mejorar aún más la precisión y eficiencia de la modalidad compuesta PET/CT y PET/RM en la medicina nuclear ⁽²⁾.

LOS 4 ESCENARIOS QUE MUESTRAN EL IMPACTO DE LA IA EN LA PET/CT Y PET/RM

ACADÉMICO

La incursión de la Inteligencia Artificial (IA) en el ámbito de las imágenes PET-CT y PET-RM ha marcado una nueva propuesta

en la generación y difusión del conocimiento académico, abarcando desde la producción de material escrito (libros y artículos) hasta innovadoras formas de presentación como audiolibros, podcasts y artículos en audio. Esta revolución tecnológica está redefiniendo las metodologías de investigación y publicación en múltiples aspectos.

AVANCES EN LA INVESTIGACIÓN

La IA permite analizar grandes conjuntos de datos de imágenes PET-CT y PET-RM de manera más eficiente y detallada, mejorando los tiempos de recopilación de datos, lo que conduce a descubrimientos y perspectivas innovadoras. Esto se traduce en una investigación más robusta y profunda.

MEJORA EN LA CALIDAD DE LAS PUBLICACIONES

La integración de la IA en la investigación científica ofrece una notable mejora en la calidad de las publicaciones académicas. Proporcionando una visión más objetiva y matizada de los datos, liberando a los investigadores de posibles sesgos cognitivos inherentes a la selección de fuentes basada en preferencias personales. Además, es evidente que ha mejorado la calidad de presentaciones y fomentado más la investigación.

La IA también promueve la individualización del discurso científico. Al procesar y sintetizar información de múltiples fuentes, genera perspectivas únicas alineadas con los objetivos y conceptos específicos de cada estudio, dando lugar a textos más originales y menos repetitivos. Esto no solo incrementa la calidad editorial, sino que también refuerza la integridad académica al proporcionar análisis imparciales.

INTERDISCIPLINARIEDAD Y COLABORACIÓN

La aplicación de la IA en la imagenología PET-CT y PET-RM promueve una colaboración

sin precedentes entre disciplinas como la informática, ingeniería, física y medicina. Esta colaboración multidisciplinaria conduce a publicaciones que reflejan una comprensión más completa y profunda del campo, enriqueciendo el cuerpo de conocimiento disponible.

En resumen, el ahorro de tiempo, la personalización de los escritos, la confiabilidad de la información sintetizada y la facilidad de escribir en forma interdisciplinaria resaltan

entre los beneficios más significativos que la IA aporta a la esfera académica. Estas ventajas colectivas están sentando las bases para una nueva era de eficiencia y excelencia en la publicación científica.

TECNOLOGÍA

El impacto de la IA en la tecnología de imágenes PET-CT y PET-RM es considerable y sigue evolucionando.

Cuadro 1.

Aspecto	Equipos Análogos (sin IA)	Equipos Digitales (con IA)
Tecnología de Detectores Dosis de radio trazador Calidad de imagen	Menor sensibilidad y resolución 10 mCi (sin optimización) Calidad aceptable	Mayor sensibilidad y resolución 8 mCi (con potencial de reducción) Mejorada, con menor ruido y mayor claridad
Riesgo de radiación Eficacia en detección	Potencialmente más alto Bueno	Reducido, debido a optimizaciones Mejorado, especialmente en lesiones pequeñas
Tiempo de adquisición Uso de la IA	Estándar 20 min No aplicable	Potencialmente reducido. 8 a 10 min Optimización de dosis y mejora de calidad imagen

Múltiples parámetros han cambiado en lo que llamamos rutinas tecnológicas, del manejo de estas imágenes. Aquí analizamos algunos de los aspectos clave:

MEJORA EN LA CALIDAD DE LAS IMÁGENES

La IA ha permitido avances significativos en la calidad de las imágenes PET-CT y PET-RM. Los algoritmos pueden mejorar la nitidez, reducir el ruido y optimizar el contraste, lo que resulta en imágenes más claras y detalladas ⁽²⁾.

La IA permite obtener imágenes de alta resolución incluso cuando la cantidad de datos disponibles es limitada. Estas mejoras son particularmente útiles cuando la adquisición completa de datos no es posible, ya sea por restricciones de tiempo de escaneo o para reducir la dosis de radiación a los pacientes. Además, la IA ha facilitado la implementación de métodos de reconstrucción avanzados que pueden compensar el ruido y mejorar la calidad de las imágenes. Además, aprovechando la capacidad de la IA para aprender cómo capturar y codificar información clave de los datos de un

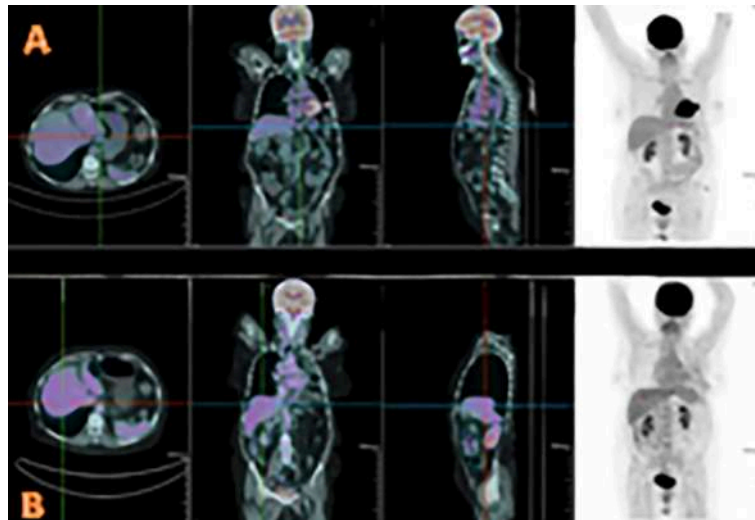


Figura 1.

Agradecimiento al Prof. Luis Bernal.

A. PET/CT digital Dosis 4,43 mCi tiempo 10 min imagen usando HYPER Dpr que usa IA para proceso de reconstrucción de imagen. B. Dosis 7,72 tiempo de estudio 16 min.

escaneo PET. Esta capacidad se traduce en la generación de imágenes PET reconstruidas de baja dosis con alta resolución.

Por último, se está investigando el uso de arquitecturas de redes neuronales más avanzadas, como las que utilizan mecanismos de autoatención para el aprendizaje rápido de contextos de largo alcance en datos, lo que podría ofrecer aún más formas poderosas de aprovechar todos los datos adquiridos en PET para generar, incorporar y analizar características complejas, beneficiando las tareas de imagenología clínica y, en última instancia, ayudando en la gestión del camino del paciente ⁽²⁻⁶⁾.

REDUCCIÓN DEL TIEMPO DE ADQUISICIÓN

La IA puede acelerar el proceso de adquisición de imágenes, lo que es especialmente útil en PET-

RM, donde los tiempos de exploración suelen ser más largos. Esto mejora la experiencia del paciente y aumenta la eficiencia operativa.

Loft y col., evalúan el desempeño de un escáner PET/CT con programas de IA, comparándolo con un escáner PET/CT analógico 128 mCT. Se incluyeron cinco pacientes con neoplasias neuroendocrinas (NEN) grados 1 y 2 y enfermedad estable en TC, escaneados en ambos sistemas dentro de 6 meses como parte de su manejo clínico rutinario. El tiempo de adquisición digital PET fue menos de 1/3 del tiempo de adquisición analógico PET (digital PET, media (min:s): 08:20 (rango, 07:59-09:45); PET analógico, 25:28 (24:39-28:44), $P < 0,001$). Todas las 44 lesiones detectadas en el PET analógico con correlatos estructurales correspondientes en el TC también se encontraron en el PET digital. Los hallazgos iniciales sugieren que el PET digital puede realizarse utilizando

un tiempo de adquisición de imagen de solo 1/3 (corresponde al 66,67 %) de lo que se usa para un PET analógico ⁽⁷⁾.

DOSIS DE RADIACIÓN OPTIMIZADA

En PET-CT, la IA puede ser crucial para optimizar la dosis de radiación. Los algoritmos pueden calcular la cantidad mínima necesaria de radio trazador para obtener imágenes de alta calidad, minimizando la exposición del paciente a la radiación ^(2,7) (Cuadro 2).

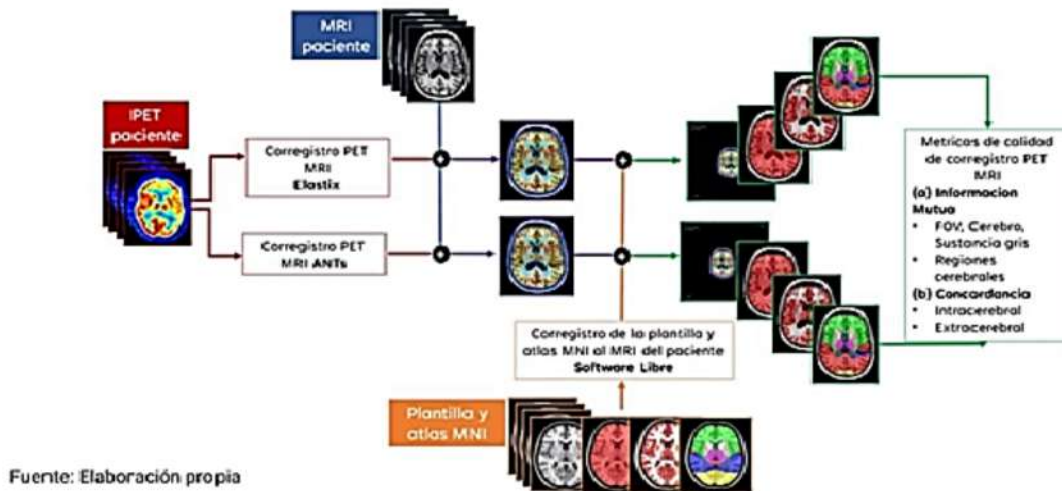
Cuadro 2. Ejemplo simplificado y las dosis reales pueden variar dependiendo de múltiples factores, incluyendo el tipo de equipo (analógico vs. digital), el protocolo específico de CT (baja vs. alta dosis), y cómo se aplican específicamente los programas de IA para la reducción de dosis. Las cifras de dosis de CT son ejemplares y pueden variar considerablemente entre diferentes equipos y protocolos. La aplicación de IA en PET/CT digital no solo permite reducir la dosis de radiación sino también mejorar la calidad de las imágenes, lo que potencialmente puede traducirse en mejor diagnóstico y seguimiento de los pacientes.

Característica	PET/CT Analógico (10 mCi)	PET/CT Digital (8 mCi)	Notas
Dosis de radio-trazador	10 mCi	4 - 8 mCi	Dosis menor en equipos digitales debido a una mayor sensibilidad y eficiencia en la detección.
Dosis de CT (Baja)	~2 mSv	~1,6 mSv (Con IA)	La dosis puede reducirse mediante programas de IA que optimizan la adquisición y reconstrucción de imágenes.
Dosis de CT (Alta)	~10 mSv	~8 mSv (Con IA)	La dosis alta se utiliza para adquisiciones diagnósticas detalladas. La IA puede ajustar la dosis sin comprometer la calidad.
Dosis total estimada	12 mSv (Baja) / 20 mSv (Alta)	9,6 mSv (Baja con IA) / 16 mSv (Alta con IA)	Estimaciones basadas en la reducción de dosis proporcionada por la IA y la eficiencia de los detectores digitales.
Impacto de la IA	Limitado o no aplicable	Reducción significativa de la dosis y mejora en la calidad de imagen	La IA tiene un rol crucial en la optimización de dosis en equipos digitales, permitiendo reducir la dosis del radio trazador y CT.

FUSIÓN DE IMÁGENES

Anteriormente los estudios de medicina nuclear pasaban por procesos de interpolación ya que las resoluciones no eran compatibles con las imágenes de otras modalidades como CT o RM. Eso llevaba a que estas imágenes

muchas veces eran corregidas inicialmente en forma manual y luego pasaban a un manejo automatizado. Actualmente gracias a la IA esto se ha automatizado con puntos de referencias creados por la IA y resultados más precisos y confiables ⁽⁸⁾.



Las imágenes PET de cada paciente serán registradas a sus respectivas MRI a través de dos métodos de software open source (Elastix y ANTs), asimismo se realizará un corregistro del template y atlas MNI hacia el MRI de cada paciente con la finalidad de obtener máscaras segmentadas de cerebro, sustancia gris y regiones cerebrales (parietal, frontal, temporal, occipital, cerebelo tálamo, núcleo caudado, tronco encefálico, globo pálido, putamen y ventrículos laterales). Finalmente se calculará las métricas de información mutua en el FOV, cerebro, sustancia gris y regiones cerebrales, así como la

Figura 2. ⁽⁸⁾

SEGMENTACIÓN AUTOMATIZADA Y ANÁLISIS DE IMÁGENES

La IA puede identificar y segmentar automáticamente regiones de interés en las imágenes PET-CT y PET-RM. Esto incluye la identificación de tumores, órganos y otros tejidos.

Las innovaciones recientes en este espacio incluyen el desarrollo de herramientas como el *software MOOSE*, que emplea principios de IA centrados en los datos para realizar segmentaciones semánticas automatizadas de imágenes PET/CT de todo el cuerpo con una precisión notable. El *software* ha demostrado ser capaz de segmentar automáticamente más de 100 tipos de tejidos diferentes con una alta precisión, facilitando el análisis sistemático de alto rendimiento del cuerpo humano mediante imágenes PET. Estas herramientas han permitido el desarrollo de cálculos de biomarcadores como el MTV y cálculos radiómicos.

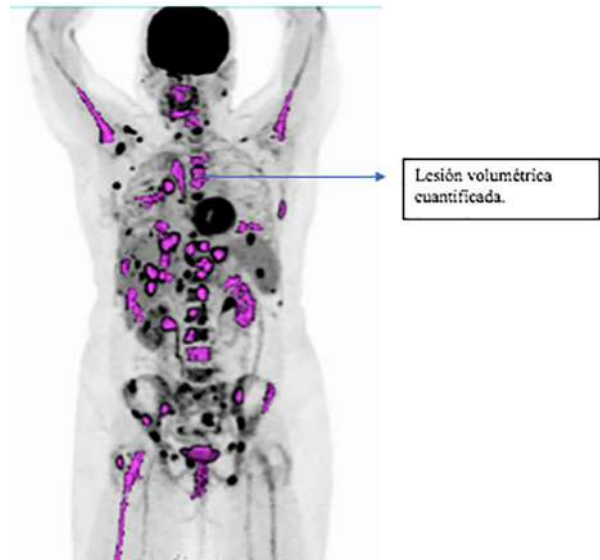


Figura 3. La imagen de proyección de máxima intensidad (MIP) adquirida en un sistema PET con 18F FDG muestra en colores morado las Segmentación Automatizada basadas en parámetros pre establecido que definen áreas con anormales que pueden estar relacionadas con lesiones neoplásicas. Estas áreas son valoradas por el médico nuclear selecciona las de su interés y puede a su vez realizar cálculos que definen el comportamiento metabólico o molecular de las lesiones.

El MTV es un parámetro crucial derivado de las imágenes de PET que representa el volumen de actividad metabólica del tumor. Estudios han demostrado que el MTV es útil en la predicción de resultados de pacientes y en la evaluación de

la respuesta al tratamiento. Estos pueden ser calculados por lesión o realizar un análisis de múltiples lesiones y mostrar cuantitativamente la carga metabólica tumoral del paciente.



Figura 4. Muestra las cuantificaciones segmentarias que permiten definir actividad volumétrica de lesiones en imágenes PET.

Estos avances son de gran importancia para la medicina personalizada, ya que permiten una evaluación más precisa del comportamiento y la progresión del tumor, ayudando a los clínicos a diseñar planes de tratamiento más efectivos.

Sin embargo, la estandarización y validación de estos métodos en diferentes poblaciones de pacientes y tipos de cáncer sigue siendo un área de investigación activa ^(9,10).

MANTENIMIENTO PREDICTIVO Y OPERACIONES

La IA no solo mejora las capacidades clínicas de las imágenes PET-CT y PET-RM, sino que también puede ser utilizada para el mantenimiento predictivo de los equipos, mejorando así su disponibilidad y fiabilidad ⁽⁹⁾.

Estos avances apuntan hacia una imagenología más objetiva y menos subjetiva, marcando el cambio de una habilidad perceptual subjetiva a una ciencia más objetiva ⁽¹¹⁾.

INTERPRETACIÓN DE IMÁGENES EN ONCOLOGÍA

La aplicación de la IA en la interpretación de imágenes PET-CT y PET-RM tiene una importancia creciente, especialmente en lo que respecta a los informes médicos y la productividad. A continuación, se detallan algunos aspectos clave:

Precisión en la interpretación de imágenes: la IA puede identificar patrones complejos en las imágenes PET-CT y PET-RM que podrían ser difíciles de detectar por el ojo humano. Esto incluye la identificación precisa de tumores, metástasis y otras anomalías ⁽²⁾.

Análisis cualitativo y cuantitativo avanzado: la IA no solo facilita una evaluación cualitativa de las imágenes, sino que también extiende sus capacidades hacia el análisis cuantitativo. Esto abarca la medición precisa del metabolismo tumoral, la densidad tisular, entre otras métricas críticas, ofreciendo así una perspectiva más exhaustiva y detallada sobre la patología del paciente.

Los algoritmos de IA están diseñados para identificar patrones complejos y realizar evaluaciones cuantitativas de las características radiográficas, las cuales pueden resultar arduas de discernir mediante la observación directa. Este nivel de análisis adquiere una importancia

capital en el campo de la oncología, donde la IA se emplea en diversas modalidades de imagenología a lo largo de las distintas fases del tratamiento, incluyendo la delimitación tumoral y la evaluación de la respuesta terapéutica ⁽¹²⁾.

Dichos algoritmos han propiciado el desarrollo de múltiples biomarcadores, los cuales prometen incrementar significativamente la precisión en el análisis de imágenes (Cuadro 3).

REDUCCIÓN DE ERRORES Y VARIABILIDAD

La interpretación asistida por IA puede reducir la variabilidad inter-observador y los errores en los informes médicos. Esto se traduce en diagnósticos más consistentes y confiables. Más cuantitativo y menos interpretativos.

AUMENTO DE LA PRODUCTIVIDAD Y TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

La IA puede procesar y analizar imágenes rápidamente, lo que reduce significativamente el tiempo necesario para interpretar cada estudio además proporcionar recomendaciones basadas en los hallazgos.

Esto aumenta la productividad y permite a los médicos nucleares enfocarse en aspectos más complejos de la interpretación y en la toma de decisiones clínicas ⁽¹⁷⁾.

En resumen, la IA aplicada a la interpretación de imágenes PET-CT y PET-RM está revolucionando la manera en que se elaboran los informes médicos y mejorando significativamente la productividad, precisión y calidad del diagnóstico por imágenes en la medicina nuclear y la radiología.

PACIENTE: BENEFICIOS Y CONSIDERACIONES

El empleo de la IA en la interpretación de imágenes PET-CT y PET-RM conlleva múltiples beneficios y consideraciones significativas para

Cuadro 3. Biomarcadores cuantitativos impulsados por la IA en las imágenes PET/CT y PET/RM ⁽¹³⁻¹⁶⁾.

Biomarcador	Bases
Radiómica ⁽¹³⁾	Implica la extracción de un gran número de características de las imágenes con un enfoque de alto rendimiento, se ha convertido en uno de los temas de investigación más populares en la imagenología médica. La IA impulsa el procesamiento de un número masivo de imágenes médicas y, por tanto, descubre características de la enfermedad que no se aprecian a simple vista.
Autorradiografía multiplexada ⁽¹⁴⁾	La autorradiografía, la obtención de imágenes directas de la distribución radiactiva en secciones de tejido, esto permite la localización y cuantificación de la distribución de trazadores radiactivos en secciones de tejido, combinando este enfoque con otras técnicas como la inmunofluorescencia o la hibridación <i>in situ</i> .
Métodos de modelado cinético ⁽¹⁵⁾	El modelado cinético de los datos de imágenes PET puede ser fundamental para evaluar y cuantificar la cinética del radio trazador <i>in vivo</i> mediante modelos matemáticos que describen el mecanismo de Administración, Distribución, Interacción con el tejido diana, Eliminación.

los pacientes, impactando positivamente en el diagnóstico, tratamiento y la experiencia global del paciente (Cuadro 4).

La integración de la inteligencia artificial en los estudios PET/CT y PET/RM representa un avance significativo en la medicina nuclear,

ofreciendo no solo mejoras en la precisión diagnóstica y la eficacia del tratamiento, sino también en la calidad de vida del paciente, al reducir la carga emocional y física asociada con el diagnóstico y seguimiento de enfermedades complejas ^(18,19).

Cuadro 4. Algunos de los beneficios y sus impactos al paciente que la inteligencia artificial ha complementado los estudios PET/CT y PET/RM.

Beneficios	Impacto
Diagnósticos más precisos y tempranos	Personalización de imágenes. permitiendo detectar anomalías sutiles que podrían ser inadvertidas, lo que resulta en diagnósticos más precisos y tempranos.
Mejora en la experiencia del paciente	Menor tiempo de examen con respuestas más rápidas y más seguros.
Seguimiento eficaz de la enfermedad y la respuesta al tratamiento	Ajustes oportunos en el seguimiento permite una monitorización más efectiva de la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, facilitando decisiones clínicas más informadas.
Reducción de procedimientos no necesarios:	Biopsias de seguimientos reduciendo así el riesgo de complicaciones y la ansiedad del paciente.
Aspectos psicológicos y de confianza del paciente	Estudios más precisos mejoran la confianza del paciente en el proceso de atención médica y en las estrategias terapéuticas propuestas, contribuyendo a una mayor tranquilidad y disposición positiva hacia el tratamiento.

Concluimos que, en conjunto, la IA está transformando el campo de la oncología a través de las imágenes PET-CT y PET-RM, mejorando cada aspecto, desde la investigación académica hasta la atención al paciente. No solo está cambiando la forma en que se realizan y se interpretan las imágenes médicas, sino que también está abriendo nuevas vías para el tratamiento personalizado y efectivo del cáncer, marcando un hito en la historia de la medicina moderna.

REFERENCIAS

- Sadaghiani MS, Rowe SP, Sheikhabaei S. Applications of artificial intelligence in oncologic ^{18}F -FDG PET/CT imaging: A systematic review. *Ann Transl Med.* 2021;9(9):823. doi: 10.21037/atm-20-6162.
- Zaharchuk G, Davidzon G. Artificial Intelligence for optimization and interpretation of PET/CT and PET/MR images. *Semin Nucl Med.* 2021;51(2):134-142. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2020.10.001.
- Wagner HN Jr, North W. What is nuclear medicine all about? *Dis Mon.* 1976;23(2):1-50. doi: 10.1016/s0011-5029(76)80014-4.
- Vahidfar N, Farzanefer S, Ahmadzadehfar H, Molloy EN, Eppard E. A Review of Nuclear Medicine approaches in the diagnosis and the treatment of gynecological malignancies. *Cancers (Basel).* 2022;14(7):1779. doi: 10.3390/cancers14071779.
- Townsend D. Dual-modality imaging: Combining anatomy and function. *J Nucl Med.* 2008;49(6):938-955. doi: <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.051276>
- Reader AJ, Schramm G. Artificial Intelligence for PET image reconstruction. *J Nucl Med.* 2021;62(10):1330-1333
- Loft M, Johnbeck CB, Carlsen EA, Johannesen HH, Oturai P, Langer SW, et al. Initial Experience with ^{64}Cu -DOTATATE Digital PET of patients with neuroendocrine neoplasms: Comparison with analog PET. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(2):350. doi: 10.3390/diagnostics11020350.
- Salinas N, Bernal L. Corregistro de imágenes cerebrales por tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética en estudios de Alzheimer. Tesis de grado Universidad Mayor de San Marcos. Universidad del Perú. 2023. Disponible en: URL: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/item/6c78672b-197b-446d-a969-aa405bc602d4>
- Lee JW, Lee SM. Radiomics in oncological PET/CT: Clinical applications. *Nucl Med Mol Imaging.* 2018;52(3):170-189. doi: 10.1007/s13139-017-0500-y.
- Esfahani SA, Torrado-Carvajal A, Amorim BJ, Groshar D, Domachevsky L, Bernstine H, et al. PET/MRI and PET/CT Radiomics in primary cervical cancer: A pilot study on the correlation of pelvic PET, MRI, and CT derived image features. *Mol Imaging Biol.* 2022;24(1):60-69. doi: 10.1007/s11307-021-01658-1.
- Pesapane F, Codari M, Sardanell, F. Artificial intelligence in medical imaging: Threat or opportunity? Radiologists again at the forefront of innovation in medicine. *Eur Radiol Exp.* 2018;2(1):35.
- Tang X. The role of artificial intelligence in medical imaging research. *BJR Open.* 2019;2(1):20190031. doi: 10.1259/bjro.20190031.
- Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar, Carvalho S, van Stiphout R, Granton P, et al Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer.* 2012;48(4):441-446.
- Kennedy C, Des Rosiers MH, Sakurada O, Shinohara M, Reivich M, Jehle JW, et al. Metabolic mapping of the primary visual system of the monkey by means of the autoradiographic [^{14}C]deoxyglucose technique. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1976;73(11): 4230-4234. <https://doi.org/10.1073/pnas.73.11.4230>
- Kuntner C, Stout D. Quantitative pre-clinical PET imaging: Opportunities and challenges. Disponible en: URL: <https://www.frontiersin.org/journals/physics/articles/10.3389/fphy.2014.00012/full>
- Witney T, Shuhendler A, editores. Positron Emission Tomography Methods and Protocols. *Methods in Molecular Biology.* Nueva York: Edición Kindle Humana; 2024.
- Zhao K, Ma S, Sun Z, Liu X, Zhu Y, Xu Y, et al. Effect of AI-assisted software on inter- and intra-observer variability for the X-ray bone age assessment of preschool children. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):644. doi: 10.1186/s12887-022-03727-y.
- Yang J. AI applications for quantitative and qualitative PET in PET/MR-where do we stand? *Eur Radiol.* 2023;33(11):7530-7531. doi: 10.1007/s00330-023-09778-8.
- Veziroglu E, Farhadi F, Hasani N, Nikpanah M, Roschewski M, Summers R, et al. Role of Artificial Intelligence in PET/CT imaging for management of lymphoma. *Semin Nucl Med.* 2023;53(3):426-448.

BRAQUITERAPIA GUIADA POR IMÁGENES CON PLANIFICACIÓN 3D EN CÁNCER DE CUELLO UTERINO. EXPERIENCIA PRELIMINAR

NELSON URDANETA, ROSARIO REYES, PERFECTO ABREU, LAURA AGUIRRE, HÉCTOR RODRÍGUEZ, LUIS LIRA, ANDRÉS VERA, MARÍA G VILLEGAS, DORIS BARBOZA, CARLOS HERNÁNDEZ, ENEIMAR D'ANNA

SERVICIO DE BRAQUITERAPIA SAN ROMÁN UROLÓGICO SAN ROMÁN. UNIDAD DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA GURVE INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA SERVICIO DE RADIOTERAPIA DR. ENRIQUE M. GUTIÉRREZ CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD FÍSICA MÉDICA C.A. CARACAS, VENEZUELA.

Trabajo ganador Premio “Dr. Bernardo Guzmán Blanco” 2024.

RESUMEN

OBJETIVO: Presentar nuestra experiencia con braquiterapia guiada por imágenes con planificación 3D alta tasa de dosis y técnica adaptativa, en el tratamiento del cáncer del cuello uterino. **MÉTODO:** Estudio descriptivo, observacional, de 426 pacientes tratadas con implantes útero-vaginales durante el período 2021-2023. Las pacientes recibieron braquiterapia (posterior a radioterapia externa) concurrente con quimioterapia. La realización del implante fue guiada por ultrasonido. El aplicador más utilizado fue el tipo Fletcher. Para la planificación se realizó tomografía. Se empleó dosimetría 3D y planificación inversa. Se utilizó el equipo Flexitron®, con fuente de cobalto 60 de alta intensidad 2 Ci. **RESULTADOS:** Predominó el estadio IIB (182) seguido del estadio IIIB (99). En 63,8 % de las pacientes se empleó radioterapia externa con planificación conformada 3D. La mediana de dosis total de radioterapia a la pelvis fue 45 Gy. El esquema más utilizado fue el de 2 implantes (9-10Gy) en 66,6 % de las pacientes (28). La mediana de dosis total osciló 81,5-85,6 Gy. 66 pacientes (15,49 %) recibieron la radioterapia y braquiterapia en menos de 8 semanas. Promedio de seguimiento fue 10,5 meses, con una mediana de 8,5 meses. El 71,36 % de las pacientes estaban vivas sin enfermedad. La sobrevida global fue 77,1 % y la sobrevida causa específica 78,8 %, a los 2 años. **CONCLUSIÓN:** La braquiterapia es fundamental en el tratamiento radiante del cáncer de cuello uterino es posible la aplicación de esta nueva tecnología de en nuestro medio. **PALABRAS CLAVE:** Braquiterapia, imágenes, planificación, cuello uterino, cáncer.

SUMMARY

OBJECTIVE: To report our experience with 3D image guided brachytherapy, using high dose rate and adaptive technique, in the treatment of the cervical cancer. **METHOD:** A review of 426 patients treated with uterovaginal implants during the period 2021-2023 was done. The patients received brachytherapy (after external beam radiation therapy) with concurrent chemotherapy. The procedure the implant was guided by ultrasound. The most commonly used applicator was the Fletcher type. The computer tomography was used for planning and 3D dosimetry and inverse treatment planning was done. The Flexitron® equipment was used, with a high intensity 2 Ci cobalt 60 source. **RESULTS:** The stage IIB predominated (182) followed by the stage IIIB (99). with 3D conformal planning was used in 63.8 % of the patients the radiation therapy external with median dose to the pelvis was 45 Gy. The most used brachytherapy scheme was 2 implants (9-10 Gy) in 66.6 % of patients (28). The total medial dose including the brachytherapy ranged from 81.5 -85.6 Gy. Only 66 patients (15.49 %) received brachytherapy an external radiotherapy in less than 8 weeks. The median follows up time was 8.5 months, with a mean of 10.5 months. 71.36 % of the patients were alive without disease. Overall survive was 77.1 % and cause specific survival was 78.8 % at 2 years. **CONCLUSIONS:** The brachytherapy is essential in the radiation therapy of the cervical cancer, the application of this new technology in our country is possible. **KEY WORDS:** Brachytherapy, images, planning, cervix, cancer.

Recibido: 15/10/2024 Revisado: 14/11/2024

Aceptado para publicación: 25/11/2024

Correspondencia: Dr. Nelson Urdaneta L. Servicio de Braquiterapia Oncológica San Román. Urológico San Román. Tel: 0414-3088950. E-mail: nurdaneta@radioterapia.com.ve.

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer del cuello uterino ocupa el cuarto lugar en incidencia y mortalidad en mujeres a nivel mundial con cifras estimadas de 660 000 casos nuevos por año y 350 000 muertes en el 2022. Representa el tumor más frecuente en 25 países y la primera causa de muerte en 37 naciones, especialmente en África, Sur América y el Sureste Asiático ⁽¹⁾.

En Venezuela para el año 2023 se estimó un total de 5 707 casos nuevos por año con una tasa de 33,91 por 100 mil y una mortalidad de 2 037 mujeres para una tasa de 12,10 por 100 mil, ocupando el tercer lugar en incidencia y cuarto en mortalidad en ambos sexos ⁽²⁾.

En la actualidad, la radioterapia (RT) es el tratamiento primario más utilizado en el cáncer de cuello uterino. Para los estadios precoces: IA1, IA2, IB1, IB2, en general se prefiere la cirugía como tratamiento primario, por su menor morbilidad a largo plazo. Los resultados de la RT y la cirugía son similares en cuanto a la sobrevida global (SG), sobrevida libre de enfermedad (SLE) y recidivas locales (RL); como se demostró en el estudio aleatorizado de Landoni y col., con resultados de 20 años, en este trabajo también se observó una mayor morbilidad en las pacientes tratadas inicialmente con cirugía, las cuales ameritaron RT posoperatoria en 64 % de los casos ⁽³⁾. Las pacientes no susceptibles a cirugía deben tratarse con RT o radioterapia y quimioterapia (RTQT).

En estadios localmente avanzados: IB3, II, III y IVA, la RTQT concurrente es el tratamiento de elección, utilizando cisplatino semanal ⁽⁴⁻⁸⁾.

La braquiterapia (BT) constituye indudablemente una modalidad terapéutica fundamental en el tratamiento radiante del cáncer de cuello uterino. De hecho, los implantes intracavitarios con radium 226 fueron la primera técnica de RT utilizada con resultados exitosos

en esta enfermedad neoplásica por Margaret Cleaves en 1903 y Robert Abee en 1913 ⁽⁹⁾. Posteriormente, se incorpora la RT externa (RTE) como complemento de la BT para el tratamiento de la extensión regional del tumor y de las metástasis ganglionares. Asimismo, se demuestra en los estudios iniciales de los investigadores británicos ⁽¹⁰⁾, que la RTE debería anteceder a la BT para reducir el volumen de la enfermedad y poder realizar el implante útero vaginal con mayor facilidad y efectividad para el control y curación de la enfermedad.

El desarrollo de la BT ha sido continuo, uno de los primeros adelantos fue la sustitución del radium por elementos radioactivos artificiales como el ¹³⁷Cs, ⁹²Ir y ⁶⁰Co. Asimismo, la modificación de la técnica del implante al sustituir los equipos precargados por la carga diferida manual y luego remota. Igualmente, el desarrollo de los equipos de alta tasa de dosis (ATD) ⁽⁸⁾. Más recientemente se ha implementado la braquiterapia guiada por imágenes con planificación 3D (BTGI3D) y planificación inversa ⁽¹¹⁾.

Asimismo, la RTE ha evolucionado de manera importante y en la actualidad la modalidad recomendada es la RT conformada con planificación 3D (RTC3D) y la RT de intensidad modulada, bien sea con campos estáticos (IMRT) o con arcos volumétricos modulados (VMAT) ⁽¹²⁾.

El objeto del presente trabajo es presentar nuestra experiencia con el empleo de BTGI3D de ATD y técnica adaptativa, en el tratamiento del cáncer del cuello uterino durante los últimos 3 años, en el Servicio de Braquiterapia Oncológica del Instituto Urológico San Román.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, de las pacientes con diagnóstico de carcinoma de cuello uterino que fueron tratadas

con BTGI3D con implantes úterovaginales en el Servicio de Braquiterapia Oncológica San Román del Urológico San Román, durante los años 2021-2023.

Se presenta una estadística descriptiva de la población en estudio, se describe la técnica de BTGI3D. Se realizó un análisis de los resultados de sobrevida global (SG), sobrevida causa específica (SCE), sobrevida libre de enfermedad (SLE) a distancia, control local (CL) y toxicidades agudas y crónicas.

Los datos obtenidos de las 586 historias clínicas revisadas fueron registrados en una hoja de cálculo en *Microsoft Office Excel*. Se excluyeron 160 pacientes del estudio por haber sido tratadas con BT vaginal, por no haber recibido tratamiento y en aquellas pacientes que solo fueron sometidas a un solo implante, por lo tanto, la población está conformada por 426 pacientes.

Las pacientes fueron referidas al servicio de BT después de haber recibido tratamiento con RTE en nuestros servicios de RT GURVE y en otras instituciones. En todas las pacientes se administró QT concurrente con la RTE, usualmente con cisplatino. La clasificación por estadio se hizo de acuerdo al último sistema de la FIGO 2021 ⁽¹³⁾.

En el procedimiento de BT útero vaginal participa siempre activamente un médico especialista en imágenes oncológicas para la realización del ultrasonido transabdominal (UST) durante el implante y posteriormente para la delimitación de los volúmenes blanco y de los órganos a riesgo (OAR) en el estudio tomográfico. Inicialmente, se realiza examen ginecológico, luego del proceso de asepsia y colocación de sonda vesical, se llena la vejiga con solución fisiológica (aproximadamente 400 cm³) hasta obtener una ventana apropiada para el examen de UST. Se realiza la histerometría, se coloca el tándem intrauterino bajo la guía del UST, luego se insertan los aplicadores vaginales seguido de la articulación del equipo y la colocación del *packing* vaginal. El aplicador más utilizado es el tipo Fletcher con tándem y ovoides, además hemos adquirido impresoras 3D con las cuales se han fabricado aplicadores vaginales tipo Henschke (Figura 1). Una vez finalizado el procedimiento se verifica de nuevo con el UST la posición del tándem en la cavidad uterina, pues puede haberse desplazado hacia el final del procedimiento. Posteriormente se realiza la TC computarizada y se comprueba la posición correcta del aplicador.



Figura 1. Aplicadores tipo Fletcher con tándem y ovoides (A) y aplicadores vaginales tipo Henschke (B) fabricados con impresora 3D.

A continuación, se transfieren las imágenes al sistema de planificación de tratamiento, se trazan los contornos de los volúmenes blancos: CTV HR (clinical tumor volumen *high risk*): Incluye todo el cuello uterino y el volumen macroscópico residual en el momento de la BT, GTV–braquiterapia (GTV-B) o CTVRES

- CTV Residual: tumor residual después de la RTE y QT y el CTV IR (*clinical tumor volumen intermediate risk*): incluye el CTV HR con un margen de seguridad de 10 mm. Los órganos a riesgo a delimitar incluyen recto, sigmoides, vejiga, intestino delgado ⁽¹¹⁾. Figura 2.

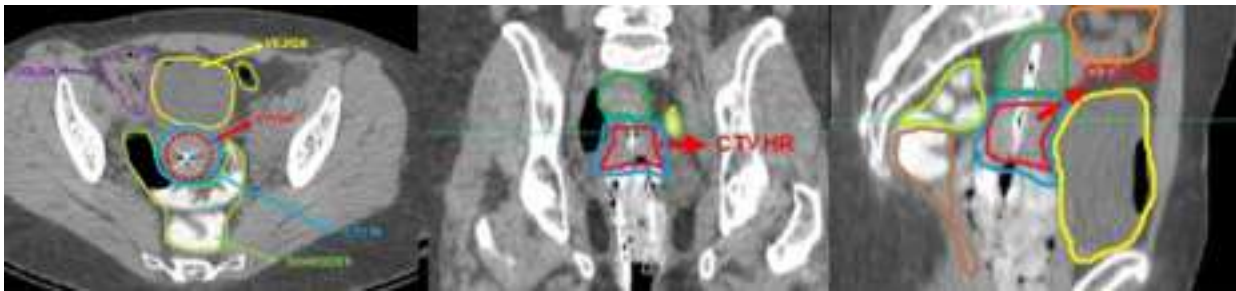


Figura 2. Delimitación de los volúmenes blanco de BTGI 3D (CTV HR y CTV IR) y de los OAR en los 3 planos (axial, coronal y sagital).

Las dosis totales a administrar son la sumatoria de la dosis de RTE a toda la pelvis y la dosis de BT computadas de acuerdo al modelo lineal cuadrático, se calcula la dosis equivalente con fracciones de 2 Gy, definiendo una dosis total en CTVHR, D90 y D98, igualmente el GTV residual, CTVIR, punto A, y en los órganos a riesgo (OAR): vejiga, recto, sigmoides, asas delgadas en un área de 2 cm³. La dosis total prescrita recomendada al CTV HR es de 85- 95 Gy, y al GTV residual > 95 Gy. Es fundamental respetar y hacer ajustes para no exceder la dosis de tolerancia de OAR ⁽¹¹⁾.

El físico médico posteriormente realiza el plan de tratamiento, con dosimetría 3D y planificación inversa (Figura 3) y una vez revisado con el radioterapeuta oncólogo y realizadas las modificaciones necesarias, se procede al tratamiento de BT de ATD en el equipo Flexitron®, que cuenta con una fuente de ⁶⁰Co de alta intensidad 2 Ci (Figura 4).

Para caracterizar la población se utilizaron datos estadísticos como: media, mediana y desviación estándar. Para el análisis de supervivencia se utilizó el método estadístico de Kaplan Meier a fin de obtener curvas de SG, SCE y SLE y el método empleado para comparación en las curvas fue el Long Rank Test ⁽¹⁴⁾. Para reportar las complicaciones agudas y crónicas se empleó la clasificación por grados de la RTOG (grupo de radioterapia oncológica) y la EORTC (organización europea para la investigación y tratamiento del cáncer) ⁽¹⁵⁾.

Para el seguimiento se utilizaron los datos de la historia clínica de BT, y la de RTE de GURVE, con las pacientes incluidas en el estudio que no habían acudido a la consulta se realizó contacto directo con los médicos tratantes y médicos referentes, con los pacientes y/o familiares (vía telefónica y personalmente).

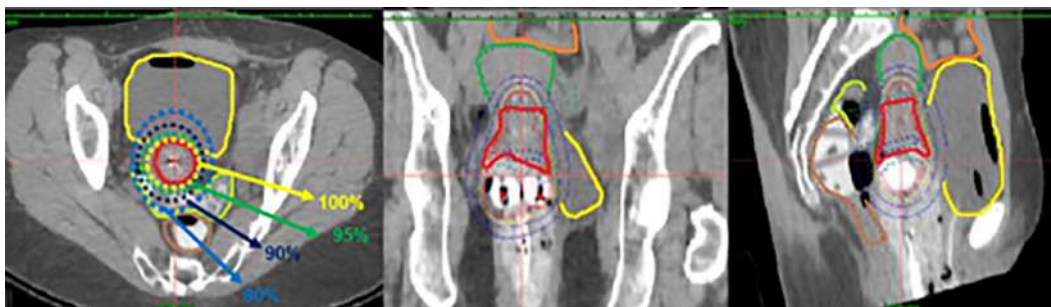


Figura 3. Plan de tratamiento con BTGI 3D y planificación inversa, se representa las curvas de isodosis que muestran la distribución porcentual de la dosis en los volúmenes blanco y OAR.



Figura 4. Equipo Flexitron® con una fuente de ^{60}Co de alta intensidad 2 Ci.

RESULTADOS

La población estuvo constituida por 426 pacientes, de las cuales 125 (29,3 %) fueron tratadas previamente con RTE en uno de los servicios de nuestra organización GURVE y el resto 301 (70,7 %) fueron referidas de 20 instituciones públicas o privadas del país.

En cuanto a la edad, el rango osciló de 29-81 años con una mediana de 47 años. La mayoría de las pacientes 390 (91,5 %) presentaban carcinoma de células escamosas, sólo 28 pacientes (6,6 %) adenocarcinomas y 8 (1,9 %) carcinoma adenoescamoso.

La distribución por estadios se presenta en el Cuadro 1, predominando el estadio IIB en 182 pacientes (42,7 %), seguida del estadio IIIB 99 (23,2 %) y IIIC1 75 pacientes (17,6 %).

Las 426 pacientes recibieron QT concurrente, 415 (97,4 %) con cisplatino. En 36 casos (8,5 %) se utilizó QT primaria previa a la RTQT, en la mayoría de los casos los esquemas más utilizados fueron carboplatino - paclitaxel - bevacizumab y cisplatino - paclitaxel. Además, en 16 pacientes (3,8 %) se administró QT adyuvante después de la RTQT previo a la BT, siendo los regímenes de tratamiento más utilizados carboplatino-paclitaxel y cisplatino-paclitaxel y carboplatino - paclitaxel-bevacizumab.

La técnica de RTE más utilizada fue la RTC-3D en 272 pacientes (63,8 %), IMRT y VMAT se empleó en 64 pacientes (15 %). La mediana de dosis administrada a toda la pelvis fue de 45 Gy, con fracciones diarias de 1,8 -2 Gy (Cuadro 2).

La RTC-3D fue realizada con técnica de 4 campos conformados a toda la pelvis, y luego en casos con afectación parametrial se adicionó una dosis de 10 Gy a los parametrios en 5

Cuadro 1. Distribución por estadios.

Estadios	426	
	N	%
IB1	1	0,2
IB2	6	1,4
IB3	7	1,6
IIA	6	1,4
IIB	182	42,7
IIIA	4	0,9
IIIB	99	23,2
IIIC1	75	17,6
IIIC2	26	6,1
IVA	15	3,5
IVB	5	1,2

Cuadro 2. Técnicas y dosis de RTE..

RT Técnica de tratamiento	426	
	n	%
2D	90	21,1
RTC-3D	272	63,8
IMRT	18	4,2
VMAT	46	10,8
Dosis RT (Gy)	Mediana	Rango
2D	45	37,7- 54
RTC-3D	45	37,5- 59
IMRT	45	45 -55,8
VMAT	45	44 -55,8

fracciones, con campos reducidos y protección de la línea media; en estos casos es fundamental contornear el volumen de las asas delgadas, el recto sigmoides y la vejiga para protegerlos y no exceder las dosis de tolerancia de estos OAR (Figura 5). Las pacientes tratadas con IMRT y VMAT en los servicios de GURVE Radioterapia Oncológica recibieron 45 Gy a la pelvis con fracciones de 1,8 Gy y en pacientes

con afectación de ganglios pélvicos o paraórticos se emplearon campos extendidos para abarcar la región paraórtica; además se empleó la técnica de dosis adicional simultánea (*simultaneous boost*) a nivel de los ganglios positivos con dosis diaria de 2,3 Gy hasta dosis total de 57,5 Gy y en los parametrios 2,2 Gy para una dosis total de 5,5 Gy (Figura 6 y 7).

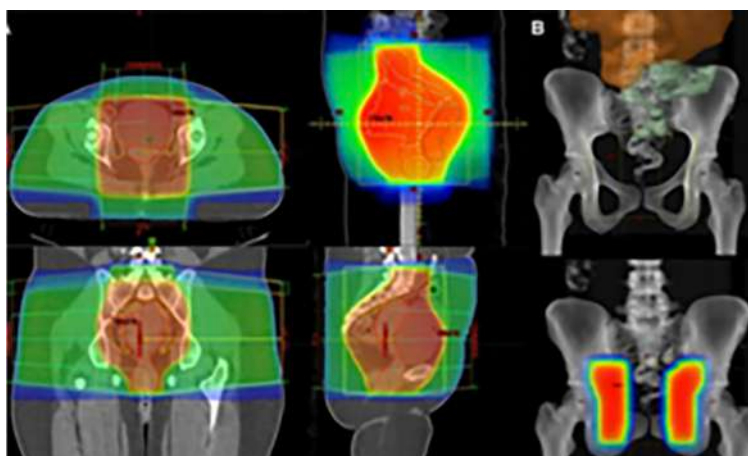


Figura 5. Plan de tratamiento con RTC3D (A) 4 campos (anterior, posterior y laterales), dosis total de 45Gy y *boost* a parametrios (B) de 10Gy en 5 fracciones, en concurrencia con QT. Las diferentes tonalidades de colores representan la distribución porcentual de la dosis, el color rojo representa 100 %, el verde 50 % y azul 10 %.

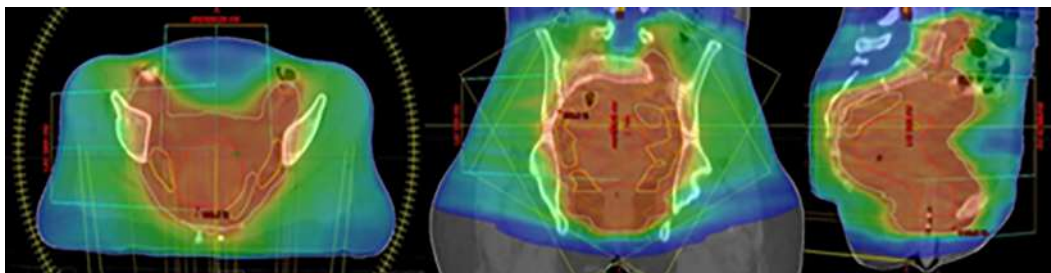


Figura 6. Plan de tratamiento con VMAT dirigido a la pelvis, dosis total de 45 Gy, en concurrencia con QT. Las diferentes tonalidades de colores representan la distribución porcentual de la dosis, el color rojo representa 100 %, el verde 50 % y azul 10 %.

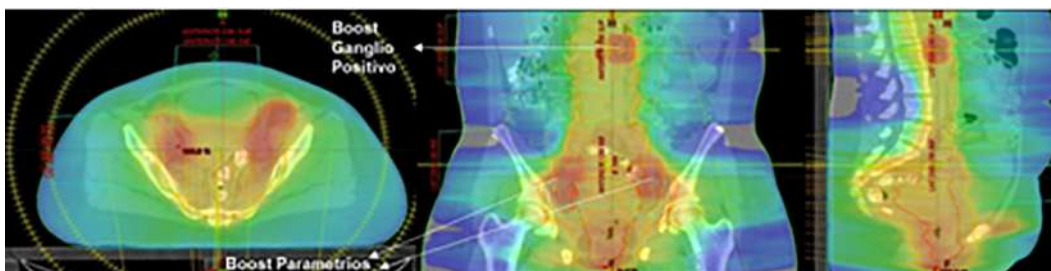


Figura 7. Plan de tratamiento con VMAT dirigido a la pelvis extendida, *boost* simultáneo ganglios positivos 57,5 Gy, 2,3 Gy /día con *boost* simultáneo a parametrios 55 Gy /2,2 Gy /día con QT concurrente. Las diferentes tonalidades de colores representan la distribución porcentual de la dosis, el color rojo representa 100 %, el verde 50 % y azul 10 %.

En cuanto al número de implantes úterovaginales, el esquema más utilizado fue el de 2 procedimientos de 9-10 Gy con una semana de intervalo, en 66,6 % de las pacientes (284), seguido del régimen de 4 implantes con dosis de 7 Gy, 2 días por semana. La mediana de dosis total osciló 81,5 -85,6 Gy, siendo algo mayor en el grupo de pacientes tratadas con 4 implantes (Cuadro 3).

En relación con el tiempo total de tratamiento con RTE y BT se encontró que en solo 66 pacientes (15,49 %) se logró administrar el tratamiento radiante en menos de 8 semanas, el resto de las pacientes 338 (79,4 %) fueron

Cuadro 3. Número de implantes y dosis total de BT.

BT	Dosis Total (Gy)		
	n	Mediana	Rango
N implantes			
2	284	82,3	54,5 - 102,5
3	4	81,5	77,1 - 85,2
4	138	85,6	65,9 - 94,6

tratadas en un período mayor de 8 semanas con una mediana de 13,1 semanas y un rango de 5-78 semanas.

Dado que estos resultados son preliminares el promedio de seguimiento de las 426 pacientes fue de 10,5 meses, con una mediana de 8,5 meses.

Se analizó igualmente el estado de las pacientes en el momento del último control, encontrándose que 304 (71,36 %) estaban vivas sin enfermedad y 39 (9,15 %) habían muerto con enfermedad (Cuadro 4). Del total de 426 pacientes, se obtuvo seguimiento en el 73,3 % de los casos.

Se calcularon las cifras de supervivencia por el método actuarial, siendo la SG de 77,1 % y la SCE de 78,8 % a los 2 años (Figura 8).

Cuadro 4. Estado de las pacientes al último control.

Rango tiempo (meses)	GURVE			
	VSE	VCE	MCE	MSE
(0-6)	82	44	8	1
(6-12)	108	19	11	1
(12-24)	78	9	14	2
>24	36	7	6	0
Total	304	79	39	4

VSE: viva sin enfermedad. VCE: viva con enfermedad. MCE: muere con enfermedad. MSE: muere sin enfermedad.

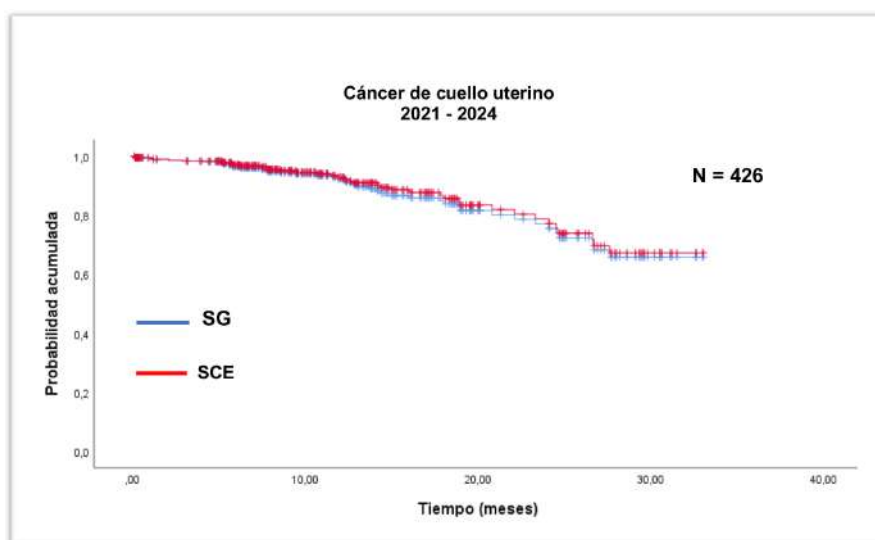


Figura 8. SG y SCE.

Al analizar la evolución de la enfermedad se observaron recaídas locales en 25 pacientes, para un CL de 88,2 % y recaídas a distancia en 36 pacientes para una SLE a distancia de 83,1 %, a los 2 años. En 7 pacientes se observaron reactivación local y a distancia, con una mediana de tiempo de seguimiento de 5,8 meses (Figura 9).

Al comparar los resultados en las pacientes tratadas con 2 implantes úterovaginales (284 pacientes) vs., aquellas sometidas a 4 procedimientos de BT (138) no se encontró una diferencia en la SG ni en la SCE (Figura 10 y 11). El CL aparentemente fue algo mejor en el grupo sometido a 4 implantes (Figura 12).

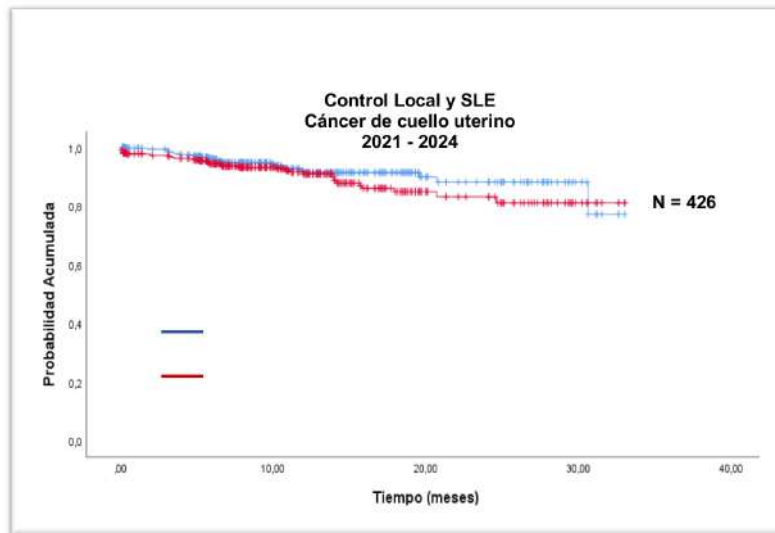


Figura 9. Control Local y SLE a distancia.

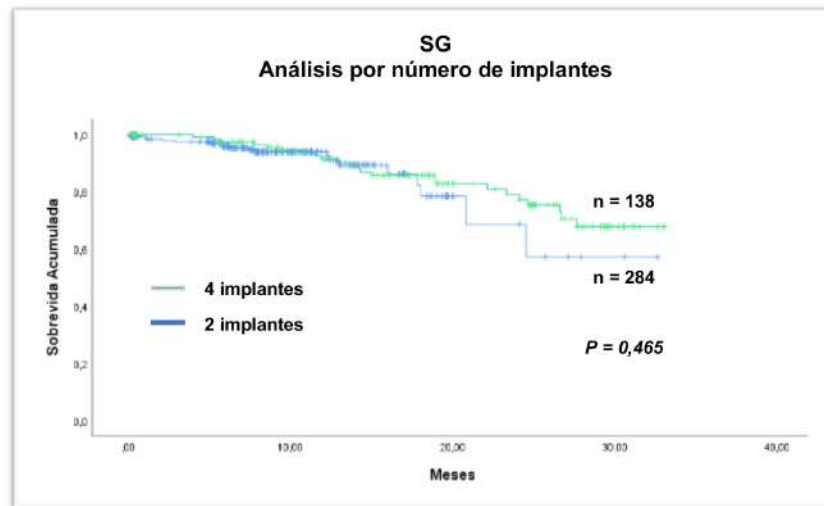


Figura 10. SG según el número de implantes úterovaginales.

Se hizo un análisis comparativo de acuerdo al tiempo total del tratamiento de RTE y BT, encontrándose que en las pacientes que

completaron el tratamiento en menos de 8 semanas presentaron una SG de 95,9 % y SLE de 74,1 % vs., 75,8 % y 73,3 % a los 2 años

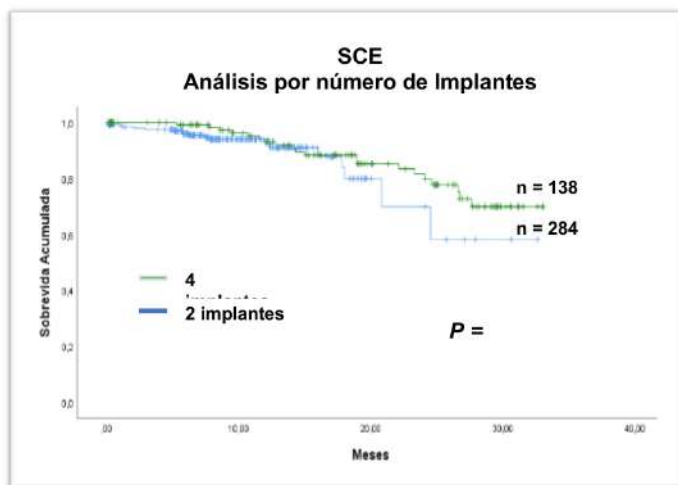


Figura 11. Sobrevida Causa Específica según el número de implantes úterovaginales.

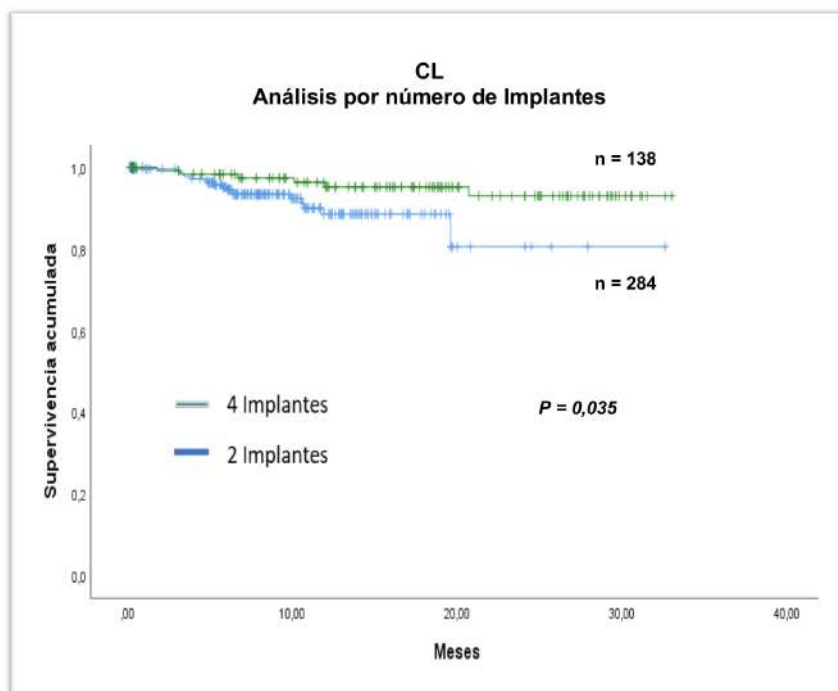


Figura 12. CL según el número de implantes úterovaginales.

en aquellas tratadas en un período mayor de 8 semanas, esta diferencia no fue estadísticamente

significativa. (Figura 13 y 14).

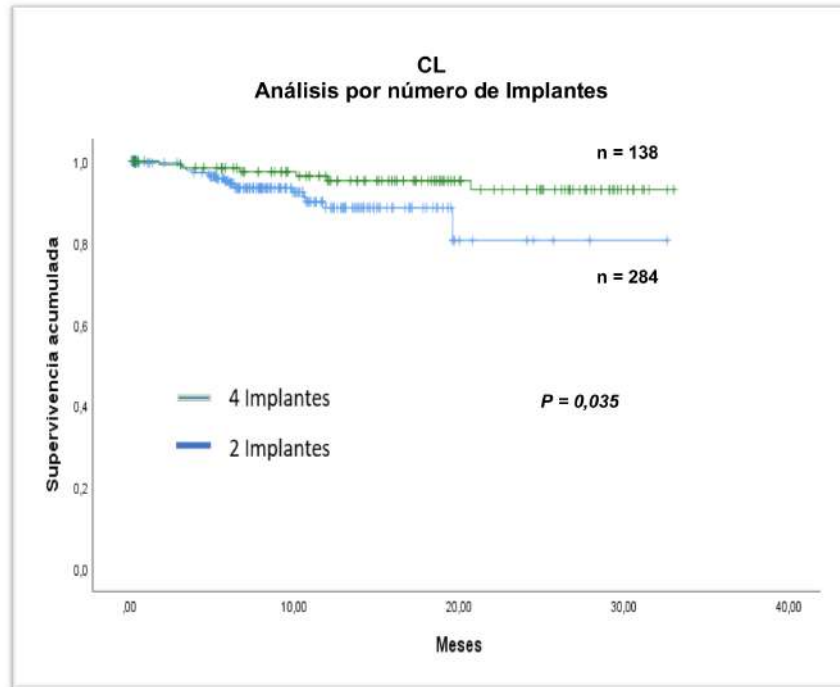


Figura 13. SG según el tiempo total del tratamiento de RTE y BT.

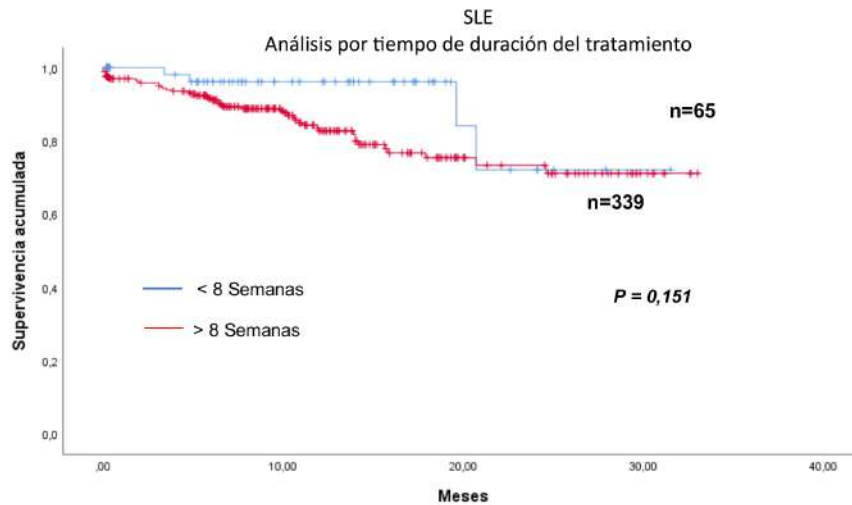


Figura 14. SLE según el tiempo total del tratamiento de RTE y BT.

Adicionalmente, fueron analizadas la SG, SCE, CL y SLE a distancia a los 2 años, según el estadio de la enfermedad. No se observó diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó las cifras de SG de los estadios

I-II versus los estadios III-IVA, sin embargo, en los resultados obtenidos de la SCE, si se reportó significancia estadística siendo en los estadios I-II de 83,5 % vs., 74,7 % en los estadios III-IVA (Figura 15 y 16).

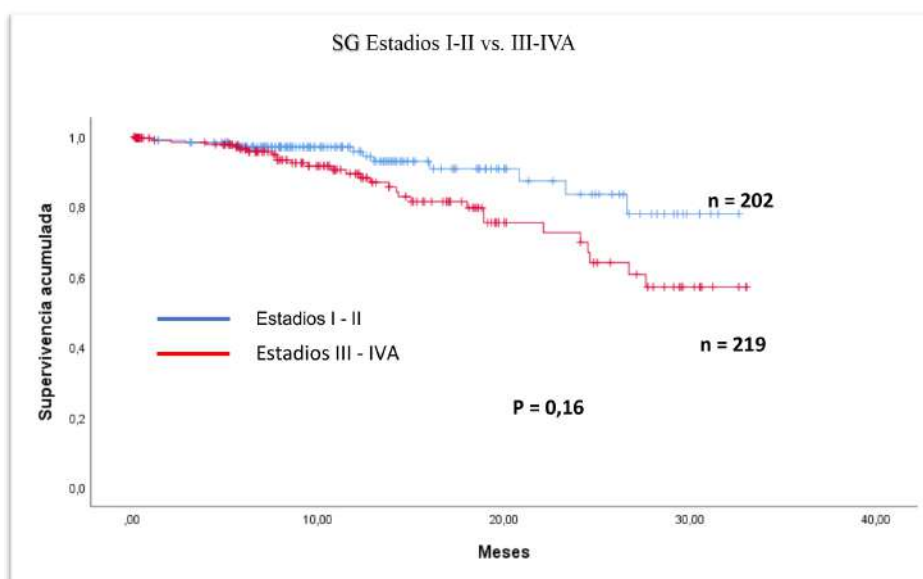


Figura 15. SG en estadios I-II vs., estadios III-IVA.

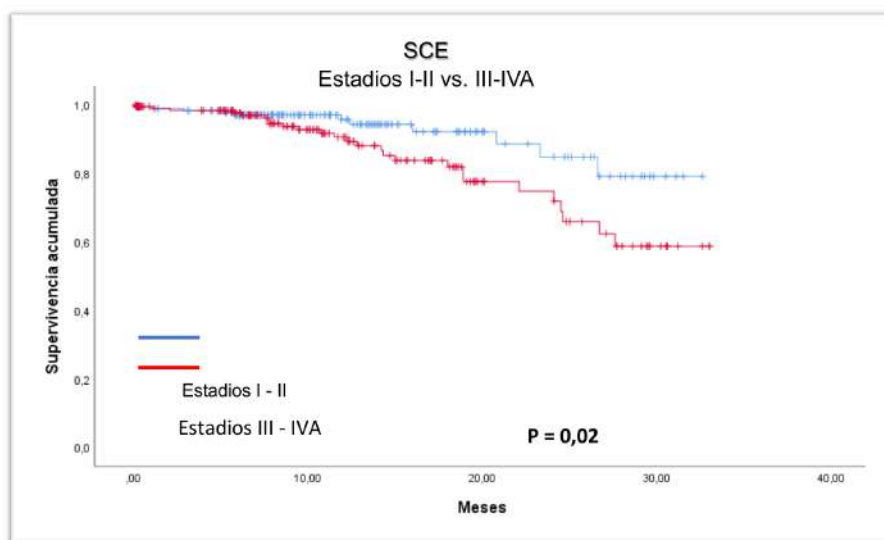


Figura 16. SCE en estadios I-II vs., estadios III-IVA.

Los resultados de CL y SLE a distancia en estadios I-II vs. III-IVA se presentan en la (Figura 17 y 18), siendo las cifras de CL de 96,2 % en los estadios I-II vs., 79,9 % en los estadios III-IVA, esta diferencia fue estadísticamente significa-

tiva, sin embargo, en la SLE a distancia no se obtuvo significancia estadística entre los estadios siendo en los estadios I-II de 88,2 % vs. 79 % en los estadios III-IVA.

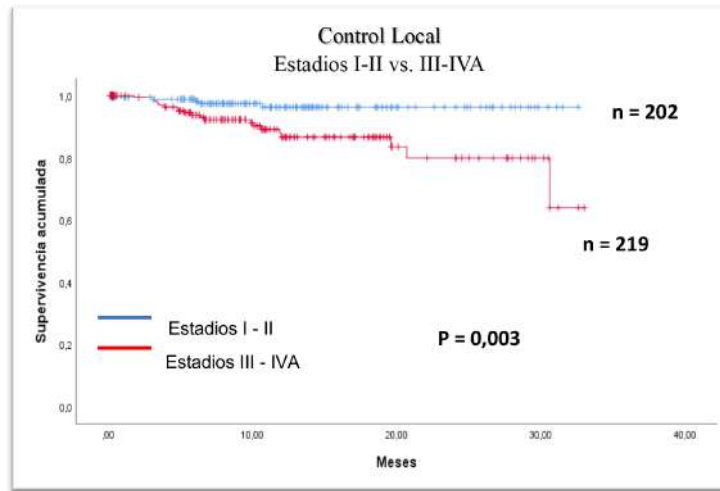


Figura 17. Control local en estadios I-II vs. estadios III-IVA.

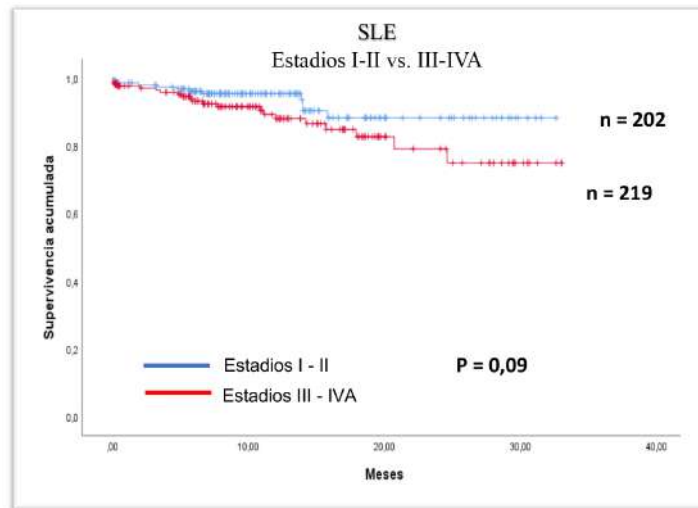


Figura 18. SLE a distancia en estadios I-II vs. estadios III-IVA.

Se realizó un análisis comparativo de las cifras de SG del estadio IIB vs., estadios III, siendo en el estadio IIB de 87,7 % y en los estadios III de 70,4 %, esta diferencia no fue estadísticamente

significativa. Se analizó, además, la SCE siendo en el estadio IIB de 89,1 % vs. 72,6 % en los estadios III, encontrando diferencia estadísticamente significativa (Figura 19 y 20).

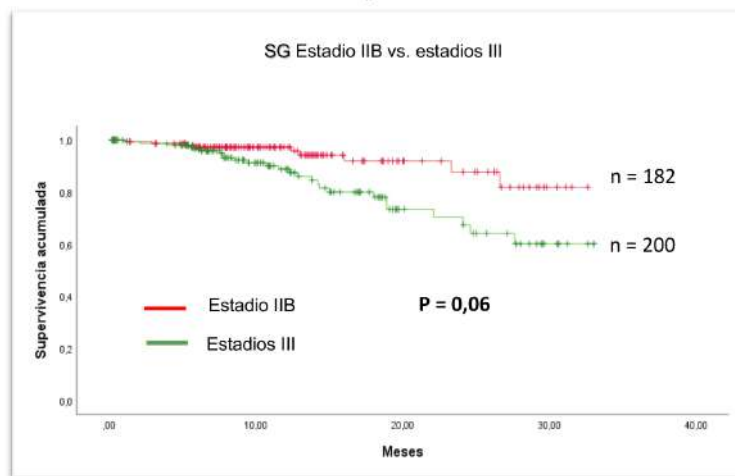


Figura 19. SG en estadio IIB vs. estadios III.

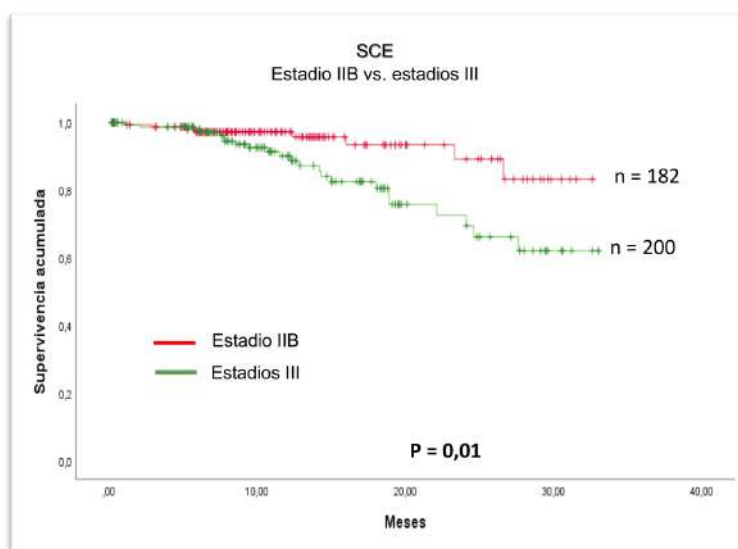


Figura 20. SCE en estadio IIB vs. estadios III.

Los resultados de CL y SLE a distancia en el estadio IIB vs., los estadios III se presentan en la (Figura 21 y 22), siendo las cifras de CL de 95,7 % en el estadio IIB vs. 81,5 % en los estadios III, esta diferencia fue estadísticamente

significativa, sin embargo, en la SLE a distancia no se obtuvo significancia estadística entre los estadios siendo en el estadio IIB de 90,6 % vs. 79,7 % en los estadios III.

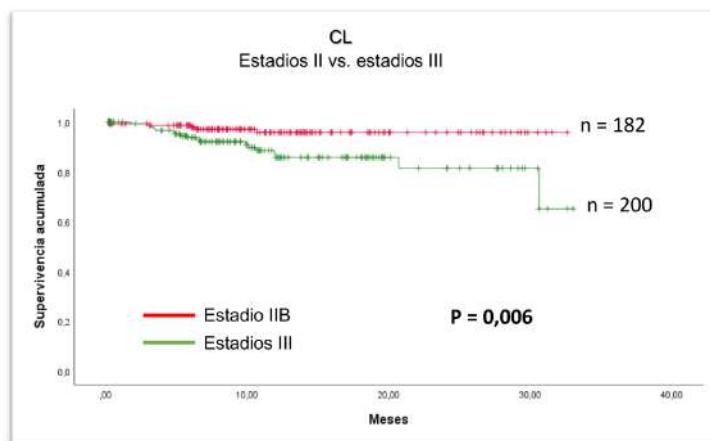


Figura 21. CL en estadio IIB vs. estadios III.

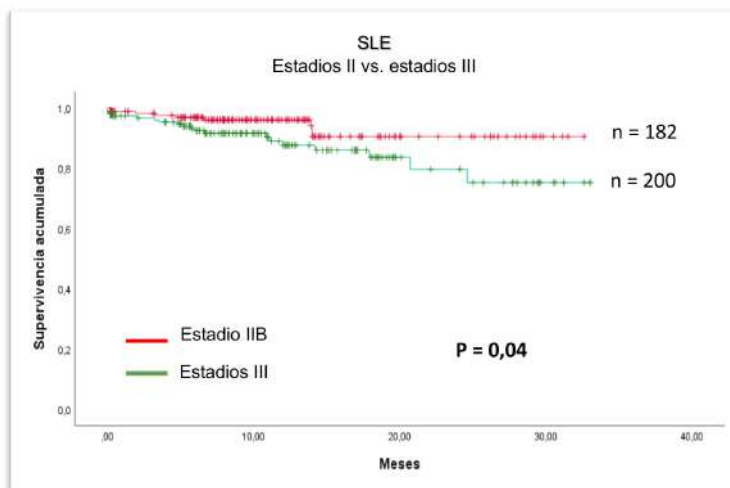


Figura 22. SLE a distancia en estadio IIB vs. estadios III.

Para el análisis de las complicaciones de la RTE solo se pudieron obtener datos de las 125 pacientes tratadas en los servicios de GURVE

Radioterapia Oncológica. En la mayoría de las pacientes la toxicidad aguda fue grado I -II, se observó toxicidad grado III gastrointestinal

en 4 casos y genitourinaria en 1 paciente y complicaciones hematológicas en 3 (Cuadro 5).

Al evaluar la toxicidad crónica en el grupo anterior de pacientes se registraron

complicaciones gastrointestinales grado I en 3 pacientes y grado II en 1 paciente y genitourinarias grado I en 2 casos (Cuadro 6).

Cuadro 5. Complicaciones agudas de RTE.

Grado (RTOG)	GURVE							
	Piel		Gastrointestinal		Génitourinaria		Hematológicas	
	n	%	n	%	n	%	n	%
G0	79	63,2	32	25,6	70	56,0	66	52,8
G1	24	19,2	29	23,2	21	16,8	13	10,4
G2	4	3,2	42	33,6	14	11,2	25	20,0
G3			4	3,2	1	0,8	3	2,4
G4						0,0	-	-
NE	18	14,4	18	14,4	19	15,2	18	14,4
Total general	125	100	125	100	125	100,0	125	100,0

Cuadro 6. Complicaciones crónicas de RTE.

Grado (RTOG)	GURVE							
	Piel		Gastrointestinal		Génitourinaria		Hematológicas	
	n	%	n	%	n	%	n	%
G0	-	-	102	81,6	103	82,4	103	82,4
G1	-	-	3	2,4	2	1,6	-	-
G2	-	-	1	0,8	-	-	-	-
G3	-	-	-	-	-	-	-	-
G4	-	-	-	-	-	-	-	-
NE	-	-	19	15,2	20	16,0	22	17,6
Total general	0	0,0	125	100	125	100,0	125	100,0

Las complicaciones agudas por la BT fueron leves, en la mayoría de los casos disuria relacionada con la colocación de la sonda vesical. En 14 pacientes (3,2 %) se observó perforaciones uterinas la cual ameritó corregir la colocación del tándem, en estos casos se indicó antibióticos de rutina y no se observaron secuelas severas.

En 3 pacientes se registró el desarrollo de fístulas, en 2 de ellas fue vesicovaginal y 1 rectovaginal ameritando colostomía, esta última paciente presentaba enfermedad activa.

DISCUSIÓN

El desarrollo de la BTGI3D representa un cambio de paradigma en BT ginecológica. Tradicionalmente y por muchos años se utilizó el sistema de dosimetría planar, con determinación de la dosis en el punto A, concepto descrito en el sistema de Manchester inicialmente en 1938⁽¹⁶⁾. Este modelo de dosimetría, aunque aún se utiliza con varias modificaciones, tiene muchas limitaciones ya que, con imágenes planares únicamente, no se puede tener una idea precisa de la dosis en el volumen blanco y los OAR. La aplicación en BT de los conceptos de RTC3D e IMRT con el empleo de imágenes volumétricas como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM, en conjunto con los modernos sistemas de planificación de tratamiento desarrollados inicialmente para la RTE, y la evolución de los sistemas de BT de alta tasa de dosis con carga diferida remota, permitieron revolucionar el área de BT.

En el año 2000, se crea en Europa el grupo de trabajo ginecológico GEC-ESTRO, se sustituye la BT 2D basada en punto A por la BTGI 3D guiada por imágenes volumétricas, y con técnica adaptativa y volúmenes blanco, en base a la respuesta a la RTE y QT incorporando la RM en la planificación de la BT en cáncer de cuello uterino⁽¹⁷⁾. En el 2004, la sociedad americana de braquiterapia (ABS) propone las normas para la BT3D intracavitaria guiada por imágenes para cáncer de cérvix⁽¹⁸⁾. En el 2006 ambas sociedades acuerdan utilizar la nomenclatura y recomendaciones de la GEC-ESTRO, para uniformar criterios a nivel mundial⁽¹⁹⁾. De esta manera se establece el concepto de BTGI3D, con técnica adaptativa con volúmenes blanco modificados por la respuesta del tumor al tratamiento⁽¹¹⁾.

Esta nueva modalidad de BTGI3D se comenzó a aplicar en diversos centros a nivel mundial, varios autores han reportado su experiencia

en series mono - institucionales con resultados satisfactorios⁽²⁰⁻²²⁾, en uno de estos estudios⁽²¹⁾ se encontró una mejoría en la sobrevida en las pacientes tratadas con BTGI3D comparada con BT convencional.

En el año 2016, el grupo *GEC-ESTRO* realiza un estudio observacional, retrospectivo, *RETRO-EMBRACE*, en 12 instituciones, con 731 pacientes tratadas con RTE con o sin QT seguida de BTGI3D, el tiempo de seguimiento medio fue de 43 meses observándose a los 5 años CL global de 89 %, siendo la SG 65 % y la SCE 73 %⁽²³⁾.

Posteriormente, este mismo grupo presentó un importante estudio prospectivo internacional el *EMBRACE I*, realizado en 24 centros. Se incluyeron 1 341 pacientes analizables para estado de enfermedad y 1 251 para morbilidad, que recibieron RTQT con 45-50 Gy con fracciones de 1,8-2 Gy en conjunto con cisplatino, seguido de BTGI3D. El tiempo de seguimiento medio fue de 51 meses, observándose a los 5 años un CL global de 92 %, SG de 74 %, y SLE 68 %⁽²⁴⁾.

En la actualidad, se está desarrollando el *EMBRACE II*⁽²⁵⁾ con el objetivo de mejorar la SG a los 3 y 5 años en 4 %, utilizar la IMRT sistemáticamente en la RTE a la pelvis, la escalación de la dosis en pacientes con volumen de CTV-HR >30 cm³, reducción de dosis en OAR, reducción del tiempo total de tratamiento con mayor empleo del *boost* simultáneo durante la RTE y mayor uso de QT concurrente con 5 ciclos de cisplatino en > 80 % de las pacientes.

En el servicio de la unidad de RT oncológica del Instituto Médico La Floresta, iniciamos la BT de ATD en el año 1999, cuando se adquirió el equipo VARISOURCE® con fuente de Iridio 192 de alta actividad de 10 Ci. Al aceptarse el uso estándar del cisplatino con RTE, se modificó la dosis a la pelvis a 45 Gy / 1,8 Gy día, seguida de 10 Gy a parametrios en casos con afectación parametrial, y luego BT con 4 implantes útero vaginales con una dosis de 7 Gy al punto

A⁽⁸⁾. Nuestra experiencia con este protocolo en 236 pacientes fue reportada por Barboza y col., con resultados favorables⁽²⁶⁾.

Posteriormente y debido a la crisis que venimos atravesando en el país, en el 2017 se suspende la importación de fuentes de ¹⁹²Ir, por tanto, se paraliza la BT en todo el país, solo en dos instituciones públicas que contaban con equipos de mediana tasa de dosis se podían realizar implantes ginecológicos, pero en la actualidad estas unidades de BT no funcionan. En nuestros servicios de GURVE se decidió para sustituir la BT administrar dosis más altas de RTE de 70 Gy con campos reducidos en los casos donde podían cumplirse los límites de tolerancia de los OAR, y en Valencia en el Centro Integral de Oncología Dr. Raúl Vera V se inició una experiencia piloto con Radioterapia Estereotáctica Extracranial.

En vista de esta situación crítica decidimos investigar la posibilidad de adquirir una unidad de BT de ATD diferente y gracias al asesoramiento del Dr. Jatinder Palta jefe de física médica de radiaciones de la Universidad de Virginia (*VCU- Virginia Commonwealth University*) optamos por elegir el equipo Flexitron[®] con ⁶⁰Co, material radiactivo con una fuente de dimensiones similares al ¹⁹²Ir y posibilidad de realizar BT intracavitaria e intersticial y además una vida media (VM) de 5,27 años una ventaja inmensa comparado con el ¹⁹²Ir con VM de 73,8 días por tanto la fuente debe ser reemplazada cada 5 años en vez de 3 veces por año con este último material radiactivo. La unidad Flexitron[®] adquirida a través de la compañía Meditron es instalada Gracias a Dios en el Instituto Urológico San Román y comenzó su funcionamiento en abril 2021.

Desde el inicio se contactó a diversas instituciones públicas y privadas para ofrecer el tratamiento con BT especialmente en el área ginecológica. Por lo cual nos sentimos satisfechos de poder colaborar en el tratamiento de las pacientes con cáncer del cuello uterino,

especialmente aquellas con una situación socio económica muy limitada. De las 426 pacientes reportadas en este estudio 70,7 % fueron referidas de otras instituciones y 29,3 % habían sido tratadas con RTE previa en los servicios de GURVE radioterapia oncológica.

En la presente serie se observó unas cifras preliminares de SG de 77,1 % y SCE de 78,8 %, siendo el CL de 88,2 % y la SLE a distancia de 83,1 %, a los 2 años, con un tiempo promedio de seguimiento de 10,5 meses y una mediana de 8,5 meses; estas cifras son alentadoras, sin embargo, se necesita un tiempo mayor de seguimiento para evaluar estos resultados.

Cuando iniciamos la BT de ATD adoptamos el régimen de 4 implantes úterovaginales con una dosis en cada implante al punto A de 7 Gy⁽²⁶⁾. Luego cuando comenzamos a tratar pacientes con BTGI3D mantuvimos este mismo esquema de BT de 4 implantes, sin embargo, debido al elevado número de pacientes atendidos, tuvimos que modificar este sistema y practicar 2 implantes con una dosis de 9 a 10 Gy con una semana de intervalo. En la actualidad no se conoce con certeza cual es el número óptimo de procedimientos de BT en cáncer del cuello uterino. La asociación americana de BT recomienda emplear de 5 a 8 implantes en estadios precoces y 4 a 6 en enfermedad avanzada, y no exceder una dosis de 7,5 Gy por fracción de BT⁽²⁷⁾. Sin embargo, nuestra experiencia y la de otros autores indica que el esquema de 2 fracciones de 9 Gy puede ser una alternativa eficaz en cáncer del cuello uterino, con la ventaja de reducir el número de procedimientos de BT con mucho menos inconvenientes para las pacientes y para el funcionamiento del servicio de BT⁽²⁸⁻³¹⁾.

En la presente serie el esquema de 2 implantes fue el más utilizado en el 66,7 % de las pacientes versus el de 4 implantes en 32,4 %. Los resultados de SG y SCE fueron similares en ambos regímenes, aunque el CL pareciera algo mejor con 4 fracciones de BT, sin embargo, con

una diferencia estadística de validez limítrofe.

En la planificación de la BTGI3D en nuestro servicio hemos utilizado básicamente la TC ya que no se disponía de equipos de RM en la institución hospitalaria. Se ha demostrado que en el trazado de los contornos la TC al igual que la RM son métodos adecuados para la determinación de los OAR, sin embargo, en cuanto a la delimitación de los volúmenes blanco la TC puede sobrestimar la dimensión transversal del tumor y por tanto el volumen tratado comparado con la RM. Recientemente al adquirirse una moderna unidad de RM hemos comenzado a utilizar esta importante modalidad de estudio por imagen para la planificación de la BT⁽³²⁾.

Uno de los factores pronósticos en el tratamiento radiante en el cáncer de cuello uterino es el tiempo total de tratamiento, se ha estimado que la prolongación del mismo produce una disminución significativa en las tasas de control del tumor en la pelvis de 0,67 % - 0,85 % por día^(33,34). Este efecto adverso de la duración del tratamiento también se ha reportado en pacientes tratadas con RTQT⁽³⁵⁾, por tanto, se recomienda completar el tratamiento en menos de 8 semanas⁽³⁶⁾.

En la presente serie no se encontró una diferencia significativa en SG, SCE y CL a los 2 años, entre las pacientes tratadas en menos de 8 semanas (65 pacientes) o más de 8 semanas (339). En estos resultados llama la atención la diferencia en el número de pacientes en ambos grupos, siendo mucho mayor en aquellas recibieron el tratamiento en más de 8 semanas; con una mediana de tiempo total de tratamiento de 13,1 semanas y un rango de 5-78 semanas. Este hecho indudablemente es debido a la situación de crisis en el sector salud que hace que las pacientes acudan tardíamente a recibir la BT.

En la presente serie en las 125 pacientes tratadas en los servicios de GURVE Radioterapia Oncológica, la toxicidad aguda por la RTE fue leve, en la mayoría de los casos grado I-II, sólo

se observó toxicidad gastrointestinal grado III en 4 casos, genitourinaria en 1 paciente y hematológicas en 3. La toxicidad crónica fue baja, con complicaciones gastrointestinales grado I en 3 pacientes, genitourinarias grado I en 2 casos y gastrointestinal grado II en 1 paciente.

Las complicaciones agudas por la BT fueron leves, en la mayoría de los casos disuria relacionada con la colocación de la sonda vesical. En 14 pacientes (3,2 %) se observaron perforaciones uterinas la cual ameritó corregir la colocación del tándem, en estos casos se indicó antibióticos de rutina y no se observaron secuelas severas.

En 3 pacientes se registró el desarrollo de fístulas, en 2 de ellas fue vesicovaginal y 1 rectovaginal ameritando colostomía, esta última paciente presentaba enfermedad activa. Es posible que por la naturaleza del estudio exista un subregistro en cuanto a las toxicidades del tratamiento.

En el estudio *RETRO-EMBRACE*, las complicaciones grado 3-5 oscilaron de 5 %-7 %⁽²³⁾ y en el estudio prospectivo *EMBRACEI*, la morbilidad grado 3 - 5 en sistema genitourinario fue 6,8 %, en sistema gastrointestinal 8,5 %, vaginal 5,7 % y aparición de fístulas 3,2 %⁽²⁴⁾.

En conclusión, en el presente estudio se demuestra que es posible la aplicación de esta nueva tecnología de BTGI3D en nuestro medio. En la actualidad estamos comenzando a utilizar la RM de rutina para la planificación de la BT y esperamos mejorar la técnica en el futuro para incluir la BT intersticial en las pacientes con enfermedad localmente avanzada. Debemos reconocer que estos resultados son preliminares y reportan la experiencia de los primeros 3 años de funcionamiento del servicio de BT San Román. Indudablemente, creemos que se ha cumplido con una labor importante que ha ayudado de alguna forma, en esta época de crisis en el área de la salud, a mejorar el tratamiento radiante del cáncer de cuello uterino en nuestro país.

REFERENCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel R, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229-263.
2. Villalta DE, Sajo-Castelli AM, Araya LE, Ovalles PJ. Pronósticos de la mortalidad e incidencia de cáncer en Venezuela año 2023. Sociedad Anticancerosa de Venezuela Homodata 2023. Disponible en: URL: https://drive.google.com/file/d/1083DywrKa2x3au9O_7nTFJxsiKzCT9O9/view.
3. Landoni F, Colombo A, Milani R, Placa F, Zanagnolo V, Mangioni C. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer: 20-year update. *J Gynecol Oncol.* 2017;28:e34.
4. National Cancer Institute clinical announcement concurrent chemoradiation for cervical cancer. US department of health and human services public health service, National Institute of Health; Febrero, 1999 Disponible en: URL <https://society.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/blog-release/pdf/1999-NCI-Issues-Clinical-Announcement.pdf>
5. Whitney CW, Sauv e W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler W Jr, et al. A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph-nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1999;17:1339-1348.
6. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:1137-143.
7. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen J, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:1144-153.
8. Higgins SA, Kacinsky B, Vera RE. Cáncer de cuello uterino. En: Urdaneta N, Vera A, Peschel R, Wilson L, editores. *Radioterapia oncológica enfoque multidisciplinario.* Caracas: Disinlimed CA; 2009.
9. O' Brien FW. The radium treatment of cancer of the cervix a historical review. *Am J Roentgenol Radium Ther.* 1947;57:281-297.
10. Paterson R, Rider W. *The Treatment of Malignant Disease by Radiotherapy.* Londres: Williams & Wilkins Company; 1963.
11. ICRU report 89. Prescribing, recording, and reporting brachytherapy for cancer of the cervix. International commission on radiation units and measurement 2016. Disponible en: URL: <https://www.icru.org/report/icru-report-89-prescribing-recording-and-reporting-brachytherapy-for-cancer-of-the-cervix/>
12. Eifel P, Klopp AH, editores. En: *Gynecological radiation oncology. A practical guide.* Editorial: Filadelfia: Wolters Kluwer; 2017.
13. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Figo cancer report 2021.* *Int J Gynecol Obstet.* 2021;155(Suppl. 1):28-44.
14. Matthews DE, Farewel VT. *Using and understanding medical statistics.* 4^a edición. Londres: Karger AG; 2007.
15. Rockwell S, Collingridge DR. Principios de Radiobiolog a. Capítulo 3:86. En: Urdaneta N, Vera A, Peschel RW, Wilson LD, editores. *Radioterapia oncológica enfoque multidisciplinario.* Caracas: Disinlimed; 2009.
16. Tod MC, Meredith WJ. A dosage system for use in the treatment of cancer of the uterine cervix. *Br J Radiol.* 1938;11(132):809-938.
17. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynecological (GYN) GEC_ESTRO Working Group (I): Concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol.* 2005;74:235-245.
18. Nag S, C rdenes H, Chang S, Das JJ, Erickson B, Ibbott GS, et al. Image-Guided Brachytherapy Working Group. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: Report from Image-Guided Brachytherapy Working Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(4):1160-1172.
19. Nag S. Controversies and new developments in gynecologic brachytherapy: Image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma. *Semin Radiat Oncol.* 2006;16(3):164-167.

20. Potter R, Georg P, Dimopoulos J, Grimm M, Berger D, Nicole Nesvacil N, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2011;100:116-123.
21. Rijkmans EC, Nout RA, Rutten IH, Ketelaars M, Neelis KJ, Laman MS, et al. Improved survival of patients with cervical cancer treated with image guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy. *Gynecol Oncol.* 2014;135:231-338.
22. Gill BS, Kim H, Houser CJ, Kelley JL, Sukumvanich P, Edwards RP, et al. MRI-guided high-dose-rate intracavitary brachytherapy for treatment of cervical cancer: The University of Pittsburgh experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91:540-547.
23. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan L, Mazon R, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, A multicenter cohort study. *Radiother Oncol.* 2016;120:428-433.
24. Potter R, Tanderup K, Schmid M, Jürgenliemk-Schulz I, Haie-Meder C, Fokdal LU, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): A multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):538-547.
25. Potter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, Kirchheiner K, Nout R, et al. The EMBRACE-II studies: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2018;9:48-60.
26. Barboza D, Gutiérrez E, Urdaneta N, Vera A, Abreu P, Villegas M. Cáncer de cuello uterino tratado con quimioterapia y radioterapia diez años de seguimiento. *Rev Venez Oncol.* 2013;25(1):17-25.
27. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, Orton C, Demanes JD, Petereit D. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:201-211.
28. Patel FD, Kumar P, Karunanidhi G, Chander Sharma S, Rakesh Kapoor R. Optimization of high dose rate intracavitary brachytherapy schedule in the treatment of carcinoma of the cervix. *Brachytherapy.* 2011;10:147-153.
29. Krishna A, Hasib AG, Fernandes D, Athiyamaan MS, Rao S, Shankar S, et al. Comparison of two high dose rate intracavitary brachytherapy regimens in treatment of cervical cancer: A preliminary report. *Discov Oncol.* 2023;29;14:33
30. Viswanathan AN, Dimopoulos J, Kirisits C, Berger D, Pötter R. Computed tomography versus magnetic resonance imaging-based contouring in cervical cancer brachytherapy: Results of a prospective trial and preliminary guidelines for standardized contours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:491.
31. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32:1275.
32. Chen SW, Liang JA, Yang SN, Ling Ko H, Jen Lin F. The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2003;67:69.
33. Shaverdian N, Gondi V, Sklenar KL, Dunn E, Petereit D, Straub MR, et al. Effects of treatment duration during concomitant chemoradiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:562.
34. Song S, Rudra S, Hasselle MD, Dorn PL, Mell LK, Mundt AJ, et al. The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy. *Cancer.* 2013;119:325.

FRECUENCIA DE LA MUTACIÓN BRCA1/BRCA2 EN CÁNCER DE OVARIO Y USO DE INHIBIDORES PPAR

GUILLERMO BORGA H, CARLOS SUCRE M, LILIAM VIVAS C, HÉCTOR SALAZAR A.

SERVICIO DE ONCOLOGÍA ARSUVE SC. CARACAS, VENEZUELA.

Trabajo Ganador Premio” Dr. Francisco Medina Echenagucia” 2024.

RESUMEN

El cáncer de ovario, es la segunda causa de cáncer ginecológico en Estados Unidos, y la primera causa de muerte por cáncer ginecológico en ese país. En Venezuela, es la tercera causa de cáncer ginecológico, aportando cifras más bajas de mortalidad. El riesgo en personas con mutación germinal del gen BRCA-1 es superior al 50 %, mientras que el BRCA-2 aumenta entre 12 % y 20 %. Las mutaciones BRCA-1 y BRCA-2 tienen prevalencias distintas dependiendo de la etnia. **OBJETIVO:** Determinar las mutaciones BRCA-1 y BRCA-2 en líneas germinal y somática, en pacientes con cáncer de ovario epitelial y otras neoplasias sólidas, entre 2022-2024 en el servicio de oncología médica ARSUVE SC. **MÉTODO:** Estudio retrospectivo transversal, de cohorte analítico, multicéntrico. 40 pruebas de línea germinal, 190 pruebas de secuenciación genética. Seleccionamos 14 pacientes, con alguna mutación de los genes BRCA1- BRCA2 con cáncer de ovario epitelial en tratamiento con olaparib. Utilizamos Kaplan-Meier para intervalo libre de progresión y X² para significancia estadística. **RESULTADOS:** Se registran 12 mutaciones del gen BRCA-1 (42,9 %) 16 del BRCA-2 (57,1 %). De 28 mutaciones registradas, 50 % eran de línea germinal y 50 % de línea somática. Más frecuente la pérdida de heterocigocidad con 35,7 %. La mutación BRCA1 c.3331_3334del (p.Gln1111Asnfs*5) es la única que está presente en 2 pacientes. **CONCLUSIONES:** Este es el primer reporte de frecuencia de mutaciones BRCA realizada en pacientes con cáncer en Venezuela. Obtuvimos mutación BRCA1 en 2 pacientes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, ovario, BRCA1, BRCA2, Codón, Olaparib.

SUMMARY

Ovarian cancer is the second leading cause of gynecological cancer in United States and is even the leading cause of gynecological cancer death in that country. In Venezuela, is the third leading cause of gynecological cancer, contributing the lowest mortality rates. The risk in individuals with a germline mutation in the BRCA1 gene is over 50 %, while BRCA2 increases the risk between 12 % and 20 %. BRCA1 and BRCA2 mutations have different prevalences depending on ethnicity. **OBJECTIVE:** Determine BRCA1 and BRCA2 mutations in germline and somatic lines in patients with epithelial ovarian cancer and other solid neoplasms between 2022-2024 in medical oncology service ARSUVE SC. **METHOD:** A retrospective cross-sectional, analytical cohort, multicenter study. 40 germline tests and 190 Next Generation Sequency tests were documented. Additionally, 14 patients with epithelial ovarian cancer who presented some mutation in the BRCA1 and BRCA2 genes and were treated with olaparib were selected. Kaplan-Meier was used for progression free interval X² for statistical significance. **RESULTS:** 12 mutations in BRCA1 gene (42.9 %) 16 mutations in the BRCA2 gene (57.1 %) were recorded. 28 mutations recorded, 50 % were germline 50 % were somatic. The most frequent was the loss of heterozygosity 35.7 %. The BRCA1 c.3331_3334del (p.Gln1111Asnfs*5) mutation is the only one present in 2 patients. **CONCLUSIONS:** This is the first report on the frequency of BRCA mutations conducted in cancer patients in Venezuela. We found the BRCA1 c.3331_3334del mutation in 2 patients.

KEYWORDS: Cancer, ovarian, BRCA1, BRCA2, Codon, Olaparib.

Recibido: 14/10/2024 Revisado: 12/11/2024

Aceptado para publicación: 22/11/2024

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

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario, es la segunda causa de cáncer ginecológico en EE.UU, siendo incluso la primera causa de muerte por cáncer ginecológico en ese país ⁽¹⁾.

En Venezuela, es la tercera causa de cáncer ginecológico, aportando las cifras más bajas de mortalidad del grupo ⁽²⁾. Esta enfermedad, incluye diversas variedades histológicas, pero es el cáncer de ovario epitelial, el que tiene mayor repercusión en incidencia y mortalidad, compartiendo un origen embrionario común con el cáncer de tuba uterina y el primario de peritoneo ^(3,4).

El riesgo en personas con una mutación germinal del gen BRCA 1 es superior al 50 %, mientras que el BRCA 2 aumenta el riesgo entre 12 % y 20 % ⁽⁵⁾. Las mutaciones BRCA 1 y BRCA 2 tienen prevalencias distintas dependiendo de la etnia. El gen BRCA 1, reporta prevalencias para cáncer de ovario de 12,3 % en caucásicas norteamericanas y europeas, 8,6 % en afroamericanas, 16,7 % en asiáticas y 18,9 % en hispánicas; mientras que el gen BRCA 2, reporta prevalencias distintas para cáncer de ovario, 29,5 % en caucásicas norteamericanas y europeas, 33,6 % en afroamericanas, 30,9 % en asiáticas y 36,2 % en hispánicas ⁽⁶⁾.

Las mutaciones más frecuentes para BRCA1, corresponden con inserción o delección que resulta en la interrupción del marco de lectura (*Frameshift*) 57,5 % y mutaciones puntuales que resultan en un codón de parada 19 %; ocurre lo mismo con BRCA2 reportándose 65,9 % y 22 % respectivamente ⁽⁶⁾.

La mutación de los genes BRCA 1 y BRCA 2, no solo están presentes en cáncer de mama y cáncer de ovario. El gen BRCA 1 se asocia con incremento del riesgo de leucemias, cáncer de endometrio, enfermedad de Hodgkin y cáncer

de próstata; mientras que BRCA2, se asocia con cáncer de orofaringe, esófago, hepatocarcinoma, vías biliares, endometrio, melanoma uveal y cáncer de próstata ⁽⁷⁾.

En Latinoamérica, existen reportes de mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2; siendo la mutación *BRCA1 c.5266dup* la segunda de mayor frecuencia, y es reportada como la de mayor prevalencia en Brasil, en conjunto con la mutación *BRCA2 c.156_157insAlu* ⁽⁸⁾. Hasta la fecha, no se han reportado mutaciones BRCA1 o BRCA2 recurrentes en Venezuela, como para establecer alguna prevalencia que pueda predecir el comportamiento oncogénico. En Venezuela no existen datos publicados concluyentes de mutaciones germinales o somáticas, que pudieran ser prevalentes en la región.

ANTECEDENTES

Actualmente, existen herramientas terapéuticas dirigidas al tratamiento de la enfermedad con mutación BRCA. Los inhibidores de la PPAR, a través de la letalidad sintética, son fármacos ideales para tratar estas patologías ⁽⁹⁾. El primero inhibidor de la PPAR aprobado por la FDA fue el olaparib (Lynparza[®]) Esta primera aprobación en el año 2012 fue como tratamiento y como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario BRCA mutado ^(10,11). Posteriormente otras moléculas inhibidoras de la PPAR fueron aprobadas, como lo son el rucaparib en 2016 (Rubraca[®]) y el talazoparib en el año 2019 (Talzenna[®]) ^(12,13). Existen incluso indicaciones para tratamiento en cáncer de próstata con mutación BRCA y cáncer de páncreas con mutación BRCA de línea germinal ^(14,15).

Tanto las mutaciones de línea germinal, como las mutaciones de línea somática, son suficientes para iniciar tratamiento con inhibidores de la PPAR, pues es bien conocido su valor predictivo positivo en términos de respuesta a tratamiento. En el estudio de Toss y col. ⁽¹⁶⁾, se comparó

el valor pronóstico de las mutaciones BRCA somática vs germinal vs. *Wild type*, resultando que, en términos de supervivencia global, fue de 41 meses, 31 meses y 18 meses respectivamente; demostrando diferencias estadísticamente significativas entre los mutados y los no mutados; sin diferencias entre la mutación germinal y la somática, aunque existe una tendencia que parece favorecer a la mutación de línea germinal, la diferencia no es estadísticamente significativa. El tratamiento empleado fue quimioterapia basada en platinos y sólo 6 pacientes del grupo de mutación somática y 6 del grupo germinal, recibieron un inhibidor de la PPAR, por lo que, la diferencia con los *Wild Type* podría ser mayor, de incluirse alguno de estos fármacos como parte del protocolo de tratamiento ⁽¹⁶⁾.

El uso de los inhibidores de la PPAR en el cáncer de ovario epitelial avanzado, está aprobado en el contexto metastásico, tras haber obtenido respuesta completa a quimioterapia con platinos. En el estudio SOLO-2 se logró demostrar beneficios en términos de intervalo libre de progresión (ILP), con 19,1 meses vs. 5,5 meses contra placebo; y un beneficio absoluto en términos de supervivencia global (SG) de 12,9 meses ⁽¹⁷⁾. Mientras que, el estudio PAOLA-1, demostró que, el uso de Olaparib en conjunto con Bevacizumab de mantenimiento, en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado y tras respuesta completa a quimioterapia basada en platinos, logró demostrar en términos de ILP, superioridad del brazo experimental de 22,1 meses vs. 16,6 meses del brazo control con Bevacizumab y placebo (estándar para la fecha). El beneficio se observó en pacientes BRCA mutados y en BRCA *Wild Type*, siendo mayor en el grupo de pacientes mutados ⁽¹⁸⁾.

La determinación de mutaciones BRCA, ya sea en línea germinal o en línea somática, tiene importancia en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado, tanto como valor pronóstico,

como predictor de respuesta a tratamiento ⁽¹⁶⁾. En Venezuela, no hay datos de tipo de mutaciones ni de la prevalencia de éstas en línea germinal en la población. Borga y col., describieron una experiencia limitada con el uso de olaparib en cáncer de ovario epitelial avanzado, siendo los datos más importantes, la incidencia de efectos adversos y la necesidad de disminuir dosis; limitado por el poco tiempo de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio ⁽¹⁹⁾.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL: Determinar las mutaciones BRCA-1 y BRCA-2 en líneas germinal y somática, en pacientes con cáncer de ovario epitelial y otras neoplasias sólidas, entre los años 2022 y 2024 en el servicio de oncología médica ARSUVES.C. **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:** Evaluar ILP en pacientes con uso de inhibidores de la PPAR como terapias de mantenimiento. Determinar efectos adversos y perfil de seguridad de los inhibidores de la PPAR.

MÉTODO

Tipo de estudio: estudio retrospectivo transversal, de cohorte analítico, multicéntrico. **Población y muestra:** para evaluar la frecuencia de las mutaciones de los genes BRCA, se analizaron todas las pruebas de línea germinal, para lo cual se aceptaron las plataformas *COLOR™*, *INVITAE™*, *VERITAS Mycancer Risk DNA™*, y todos los pacientes a los que se les realizó algún estudio de secuenciación genética “*Next Generation Sequency*” (*NGS*). Se emplearon las plataformas de secuenciación genética de *OncoDEEP™*, *OncoSELECT™*, *Oncotype MAP™*, *Paradigm Cancer Diagnostic PCDx (Paradigm™)* y *FoundationONE CDx™*, de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario, mama, páncreas y próstata; que acudieron

al servicio de Oncología ARSUVE S.C entre enero de 2017 y mayo de 2024.

Se registraron todas las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2, tanto de línea germinal como de línea somática. Se seleccionaron todos los pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado, que recibieron tratamiento con inhibidores de la PPAR como terapia de mantenimiento, posterior a haber obtenido respuesta completa tras quimioterapia con platinos, basado en los estudios *SOLO-2* y *PAOLA 1*.

Se documentaron 40 pruebas de línea germinal y 190 pruebas de NGS cuyos resultados fueron recopilados y analizados, registrándose los tipos de mutación de los genes BRCA1 y BRCA2. Por su parte, se seleccionaron 14 pacientes, que presentaron alguna mutación de los genes BRCA1 y BRCA2 con cáncer de ovario epitelial en tratamiento con olaparib. Se registraron datos demográficos, tipo de tumor y mutaciones para cada caso. Se evaluaron los genes BRCA1 y BRCA2 y su correlación con los tumores evaluados. Se realizó un formato de recolección de datos para el análisis de cada historia clínica. Los datos de los pacientes fueron organizados y registrados utilizando el programa *Excel* de *Microsoft Office 365*. Se presentaron los datos en gráficos de barras. Se realizaron cálculos de media y se estableció la moda según cada caso. Los resultados fueron presentados en valores absolutos y/o valores relativos según cada caso. Se realiza una Figura de Kaplan y Meier para la evaluación del punto final de ILP, en pacientes bajo tratamiento con olaparib. Para establecer significancia estadística, se utilizó la prueba X^2 con un cuadro de 2×2 para 1 grado de libertad, intervalo de confianza de 95 % y un α de 3,84; entre pacientes con mutación BRCA vs., pacientes *Wild type* y no determinados en tratamiento con olaparib.

RESULTADOS

Se evaluaron 230 estudios moleculares, 40 de línea germinal, de los cuales resultaron positivos para mutación de los genes BRCA 14; y 190 pruebas NGS para mutación somática, detectándose 14 pacientes con mutación de los genes BRCA1 y BRCA2. Se incluyeron pacientes con cáncer de ovario epitelial, pulmón, estómago, vías biliares, endometrio, vejiga y sarcoma. Las edades estuvieron comprendidas entre los 37 y los 81 años de edad, con una mediana de 61,38 años (DE \pm 11,25). Del total, 7 pacientes eran del sexo masculino y 21 del sexo femenino.

Del total de muestras analizadas, se registran 12 mutaciones del gen BRCA 1 (42,9 %) y 16 mutaciones del gen BRCA2 (57,1 %) (Figura 1). Se distribuyeron las mutaciones según el tumor primario afectado, siendo la mayor frecuencia para cáncer de ovario (64,2 %), de los cuales, 32,14 % son BRCA1 y 17,8 % son BRCA2 (Figura 2). Se registran todas las mutaciones presentadas, tanto en línea germinal como en línea somática, siendo la más frecuente la pérdida de heterocigocidad (*Lost of heterozygosity*) con 35,7 %; considerando además que 4 pacientes presentaron más de una mutación del gen afectado (Cuadro 1 y 2). La mutación BRCA1 *c.3331_3334del(p.Gln1111Asnfs*5)*, es la única que está presente en 2 pacientes, ambas en línea germinal.

Se identifican 16 pacientes que reciben tratamiento con olaparib, independientemente del estatus mutacional de los genes BRCA1 y BRCA2. Se excluyeron 2 pacientes con mutación BRCA, por no haber iniciado tratamiento. Se calculan las medianas ILP según el estatus mutacional BRCA, de pacientes bajo tratamiento con olaparib, obteniéndose para los BRCA mutados 17,71 meses, para los *Wildtype* 5 meses y para los no determinados 12,6 meses. Se

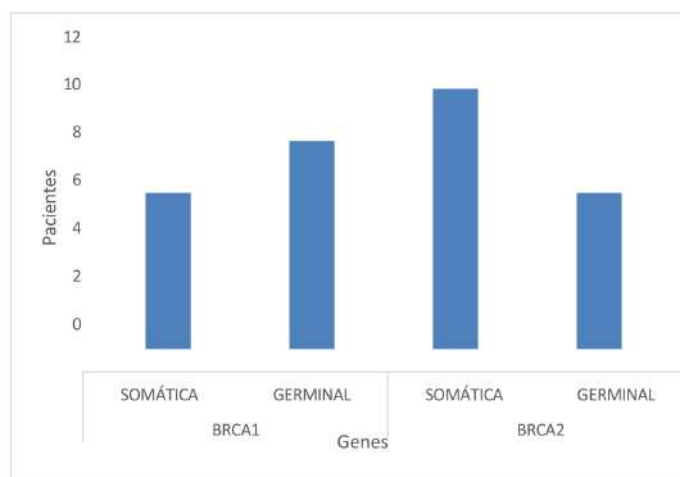


Figura 1. Pacientes según las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 para líneas germinal y somática.

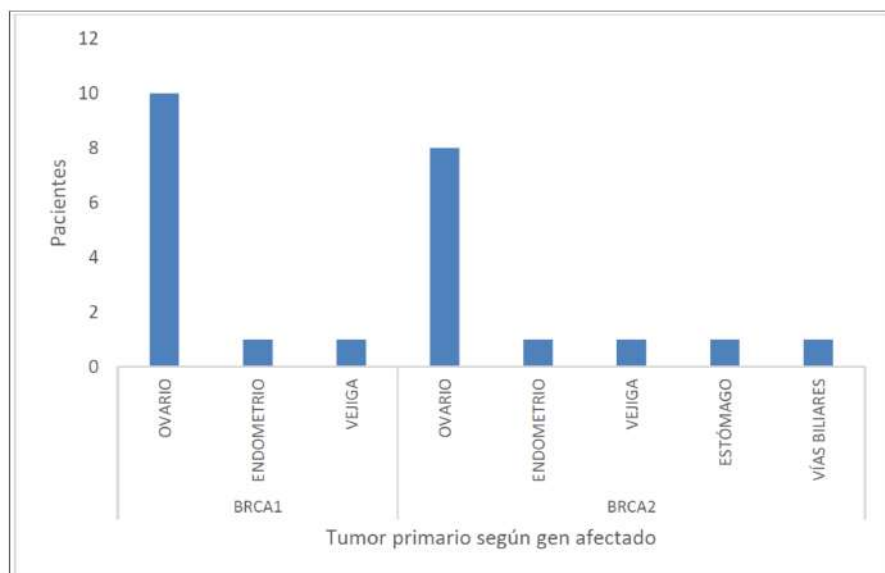


Figura 2. Distribución de los pacientes según tumor primario y frecuencia de las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2, del servicio ARSUVE S.C.

obtiene un valor de $P=0,08$, para lo cual no hay significancia estadística; probablemente esto

puede deberse al tamaño de la muestra.

Cuadro 1. Identificación de las mutaciones de los genes BRCA1 según tipo de tumor y línea germinal vs. somática.

TUMORES	BRCA 1 GERMINAL	BRCA 1 SOMÁTICO
OVARIO	c.3331_3334del (p.Gln1111Asnfs*5)	
OVARIO	c.4905_4906delGA p.Lys1636Alafs*42	
OVARIO	c.5164>C p.Ser1722Pro	
OVARIO	c.3331_3334del (p.Gln1111Asnfs*5)	
OVARIO	(NM_007294.4).	
OVARIO	c.4015delG p.Glu1339Asnfs*27	
OVARIO	c.5266dup (p.Gln1756Profs*74)	
OVARIO		C226* c.363+1G>T p.? / G200Efs*34
OVARIO		LOH
ENDOMETRIO		LOH
VEJIGA		LOH

Cuadro 2. Identificación de las mutaciones de los genes BRCA2 según tipo de tumor y línea germinal vs. somática.

TUMORES	BRCA 2 GERMINAL	BRCA 2 SOMÁTICO
OVARIO	c.3922G p.Glu1308*	
OVARIO	c.9382C>T (p.Arg3128*)	
OVARIO	LOH	
OVARIO	c.2017_2108insTTATTTATTA p.Thr703IlefsTer8	
OVARIO		LOH
ESTÓMAGO		N1766Ifs*11
VÍAS BILIARES		Y1739*
PULMÓN		LOH
VEJIGA		C.889del p.E297Kfs*4
PULMÓN		LOH
SARCOMA		LOH
PULMÓN		LOH
PULMÓN		c. 6841+2dup / LOH
ENDOMETRIO		c. 2969del p.(M990Rfs* 8) / LOH

DISCUSIÓN

En este trabajo, se registraron los datos de mutaciones somáticas y germinales para los genes BRCA1 y BRCA2; sin obtener resultados positivos en pacientes con cáncer de mama; esto se debe principalmente a que nuestro estudio se basó, no sólo en las frecuencias mutacionales

de estos genes, sino también para evaluar la respuesta al tratamiento con inhibidores de la PPAR, siendo el cáncer de ovario epitelial, uno de los tumores con mayores indicaciones para estos medicamentos ^(10-13,17,18).

En nuestra experiencia, la mutación BRCA 1 fue 69,23 % de los casos de cáncer de ovario y 30,77 % fueron mutaciones BRCA2. Si

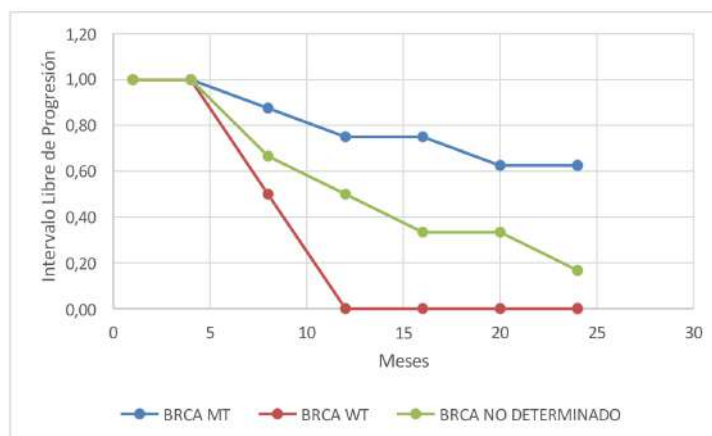


Figura 3. Distribución de los pacientes con CPSNP según el estatus mutacional del gen EGFR, incluyendo los codones comprometidos.

IC 95 %, 1 grado de libertad, α 3,84. $P=0,09$

bien es cierto, los resultados de la bibliografía consultada, presenta resultados mucho menores para cáncer de ovario, lo cual se debe a la selección de la muestra, que básicamente, se tomó como punto cardinal los pacientes con cáncer de ovario epitelial⁽⁶⁾. Dentro de la bibliografía consultada, la mutación BRCA1 *c.5266dup (p.Gln1756Profs*74)*, fue la que tuvo mayor prevalencia en Brasil, y en nuestra experiencia la reportamos en 1 caso de cáncer de ovario⁽⁸⁾. En el año 2012, Lara y col.⁽¹⁹⁾, reportaron en Venezuela una serie de 58 familias de alto riesgo, reportando 10 pacientes con mutaciones BRCA1 y 2, sin encontrar ninguna que fuese recurrente; en nuestra experiencia, la mutación *c.3331_3334del (p.Gln1111Asnfs*5)* se presenta en al menos 2 casos con cáncer de ovario epitelial. No encontramos alguna otra mutación presente en este trabajo, que haya sido mencionada en trabajos en Latinoamérica⁽²⁰⁾.

En cuanto a los resultados del uso de olaparib en pacientes con portadores de mutación BRCA vs., pacientes sin determinación de la mutación o pacientes *Wild Type*, se corresponden con

lo encontrado en la literatura; pues en los estudios *PAOLA-1* y *SOLO-2* describen su poder predictivo para respuesta a tratamiento^(17,18). Una mayor muestra y quizás, mayor determinación del estatus mutacional de los genes BRCA en línea somática y germinal, permitirían en nuestra experiencia, obtener resultados más precisos y probablemente con significancia estadística.

Concluimos que, hasta la fecha, este es el primer reporte que frecuencia de mutaciones BRCA realizada en Venezuela; aunque hay un sesgo por ser una población donde predominan los pacientes con cáncer de ovario epitelial, incluso obtuvimos la mutación BRCA1 *c.3331_3334del* en 2 pacientes y la mutación BRCA1 *c.5266dup* es la más frecuente en Brasil, según lo consultado.

Es evidente el poder predictivo de respuesta que tiene la mutación BRCA con el uso de inhibidores de la PPAR, lo que cual se pudo reproducir en este trabajo, a pesar de tener una muestra pequeña; considerando las limitaciones que hay en el país para realizar este tipo de estudios y poder costear este tipo de medicamentos.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs H, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *Ca Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33.
2. Sociedad Anticancerosa de Venezuela. Boletín de los Pronósticos de la Mortalidad e Incidencia de Cáncer en Venezuela 2019. Disponible en: URL: <https://www.cancervenezuela.org/publicaciones/pronosticos-mortalidad-incidencia-cancer-venezuela-2019/>
3. Eisenhauer EL, Salani R, Copeland LJ. Epithelial ovarian cancer. En: DiSaia PJ, Creasman WT, editores. *Clinical Gynecologic Oncology*. 8ª edición. Filadelfia PA: Elsevier Saunders; 2012.p.285-238.
4. Scully R, Sobin L. *Histological Typing of Ovarian Tumours*. Nueva York: Springer Berlin; 1999.
5. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: A review. *Cancer Biol Med.* 2017;14(1):9-32.
6. Rebbeck TR, Friebel TM, Friedman E, Hamann U, Huo D, Kwong A, et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29 700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat.* 2018;39(5):593-620. doi:10.1002/humu.23406.
7. Yen-Chien Lee, Yen-Ling Lee, Chung-Yi Li. BRCA Genes and related cancers: A Meta- Analysis from epidemiological cohort studies. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(9):905.
8. Ashton-Prolla P, Vargas FR. Prevalence and impact of founder mutations in hereditary breast cancer in Latin America. *Genet Mol Biol.* 2014;37(1Suppl):S234-240.
9. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker K, Flower D, Lopez E, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature*. 2005;434(7035):913-917.
10. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum- sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1382-1392.
11. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlande M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: A preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):852-861. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2015;16(4):e158.
12. Swisher E, Lin KK, Oza A, Scott CL, Giordano H, James Sun J, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): An international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(1):75-87.
13. Litton K, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Kyung-Hun Lee, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018;379(8):753-763.
14. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:2091-2102.
15. Golan T, Hammel P, Reni M, Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for germline BRCA-Mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:317-327. doi: 10.1056/NEJMoa1903387.
16. Toss A, Piombino C, Tenedini E, Bologna A, Gasparini E, Vittoria Tarantino V, et al. The Prognostic and predictive role of somatic BRCA mutations in ovarian cancer: Results from a Multicenter Cohort Study. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):565. doi:10.3390/diagnostics11030565.
17. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebbski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274-1284. doi: 10.1016/S1470. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2017;18(9):e510. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30591-0.
18. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R. et al. Olaparib plus Bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2416-2428.
19. Lara K, Consigliere N, Perez J, Porco A. BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Venezuela. *Biol Res.* 2012;45:117-130.
20. Ossa CA, Torres D. Founder and recurrent mutations in BRCA1 and BRCA2 genes in Latin American countries: State of the art and literature review. *Oncologist.* 2016;21(7):832-839. doi:10.1634/theoncologist.2015-0416.

PROTOCOLO TNTOP-IOMPC23: TERAPIA NEOADYUVANTE TOTAL Y ÓRGANO PRESERVACIÓN EN EL CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO

ELIECER A PAYARES M, IVÁN R TORTOLERO C, JON P URBISTAZU M, LILIANA CASTILLO D, HÉCTOR R. JIMÉNEZ N, PAOLA G MORILLO P, YANEIDA K PICO G

INSTITUTO ONCOLÓGICO “DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO” VALENCIA, ESTADO CARABOBO

Trabajo Ganador Premio “Dr. Fernando Rodríguez Montalvo” 2024.

RESUMEN

La terapia neoadyuvante total se refiere al uso de quimioterapia trasladada del entorno adyuvante al escenario neoadyuvante, bien sea con quimioterapia realizada antes de la radioterapia denominada inducción o posterior a radioterapia, entonces hablaremos de consolidación. **OBJETIVO:** Comparar sobrevida libre de enfermedad de terapia neoadyuvante total: quimioterapia de inducción + quimiorradioterapia vs., radioterapia (ruta corta) + quimioterapia de consolidación en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado en nuestra institución. **RESULTADOS:** La presente investigación se evaluaron 33 sujetos, de una muestra estimada de 100 pacientes. La selección aleatoria de los sujetos a estudiar permitió conformar los grupos que seguirán los esquemas de tratamiento brazo A: quimioterapia de inducción, B: radioterapia-ruta corta. En ese sentido, 21 (63,3 %) sujetos fueron seleccionados para seguir el brazo A 12 (36,4 %). Los sujetos con respuestas clínica completa fueron a observación y protocolo de *watch and wait* órgano preservación y aquellos con respuesta incompleta a cirugía radical. **CONCLUSIÓN:** El presente estudio prospectivo representa el primer protocolo de trabajo en Venezuela que evalúa dos secuencias de terapia neoadyuvante total distintas, con un seguimiento observación de los mismos estimada de 36 meses posterior al culminar el tratamiento. Presentamos en esta investigación nuestro diseño de estudio, y primeros resultados observados tanto en el grupo que recibió quimioterapia de inducción seguido de radioterapia vs., radioterapia ruta corta más quimioterapia de consolidación.

PALABRAS CLAVE: Neoadyuvante, inducción, consolidación, preservación, cirugía, radical.

SUMMARY

Total neoadjuvant therapy refers to the use of the chemotherapy transferred from the adjuvant setting to the neoadjuvant setting, either with the chemotherapy performed before the radiotherapy called induction or after radiotherapy, then we will talk about the consolidation. **OBJECTIVE:** To compare disease-free survival of total neoadjuvant therapy: Induction chemotherapy + chemoradiotherapy vs., radiotherapy (short course) + consolidation chemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer at our institute. **RESULTS:** In the present investigation, 33 subjects were evaluated, from an estimated sample of 100 patients. The random selection of the subjects to be studied made it possible to form the groups that will follow the treatment schemes arm A: Induction chemotherapy or B: Radiotherapy-short course. In this sense, 21 (63.3 %) subjects were selected to follow the arm A 12 (36.4 %) Subjects with complete clinical responses went to observation and organ preservation watch and wait protocol and those with incomplete response to the radical surgery. **CONCLUSION:** The present prospective study represents the first work protocol in Venezuela that evaluates two different groups total neoadjuvant therapy sequences, with an estimated follow-up and observation of 36 months after completing the treatment. In this research we present our study design, and the first results observed in both the group that received the induction chemotherapy followed by vs., radiotherapy. The short route radiotherapy plus consolidation chemotherapy. **KEY WORDS:** Neoadjuvant, induction, consolidation, preservation, surgery, radical.

Recibido: 15/10/2024 Revisado: 11/11/2024

Aceptado para publicación: 22/11/2024

Correspondencia: Dr. Eliecer A. Payares M Instituto Oncológico Miguel Pérez Carreño Valencia, Venezuela Tel:+58424-4596033. E-mail: payaresoncologygroup@gmail.com

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

INTRODUCCIÓN

La neoadyuvancia con quimiorradioterapia, seguido de escisión mesorrectal total, y quimioterapia adyuvante, es el tratamiento tradicional utilizado en el manejo de los adenocarcinomas del recto localmente avanzado. A pesar de que este tratamiento multimodal ha mostrado ser efectivo sobre el control del tumor, está asociada con una alta tasa de recaídas a distancia mayores a >30 %, abandono del tratamiento adyuvante, importante morbilidad a nivel intestinal, urinario, y disfunción sexual que desmejora significativamente la calidad de vida del paciente. Aunado a esto, muchos de estos pacientes, sobre todo aquellos con lesiones localizadas en la parte baja del recto, culminan con una colostomía permanente, lo cual ha obligado a explorar nuevas terapias o modalidades de tratamiento, las cuales incluso puedan prevenir en algunos casos la realización de cirugía. Por tal motivo, en la búsqueda de mejorar estas cifras y, además, garantizar el cumplimiento adecuado de todo el tratamiento, se desarrollaron los protocolos denominados en su conjunto como: Terapia Neoadyuvante Total (TNT) ⁽¹⁾.

En esta modalidad de tratamiento, el uso de la quimioterapia se traslada del entorno adyuvante al escenario neoadyuvante, bien sea con quimioterapia realizada antes de la radioterapia denominada inducción o posterior a radioterapia, entonces hablaremos de consolidación. El momento de la quimioterapia, ya sea como inducción o como consolidación, varía según el protocolo elegido. En la actualidad existe una fuerte tendencia a realizar TNT en tumores localmente avanzados de recto cT3-T4 o con afectación de la fascia mesorrectal o N+, o cuando existe la intención de preservar el órgano ⁽²⁾.

La TNT se puede realizar de 3 maneras:
a. Quimioterapia de inducción seguida de

radioterapia de larga duración más quimioterapia concomitante, seguida de cirugía. b. Radioterapia de corta duración, seguida de quimioterapia de consolidación y cirugía. c. Radioterapia de larga duración más quimioterapia concomitante, seguida de quimioterapia de consolidación y cirugía ⁽³⁻⁷⁾.

La aplicación de la TNT ofrece muchos beneficios en comparación a la terapia neoadyuvante tradicional, como lo es la administración temprana de la terapia sistémica con mayor adherencia del paciente al tratamiento sistémico y menor toxicidad, evitando la pérdida de hasta 50 % de los individuos operados que no pueden recibir quimioterapia adyuvante, lo cual se traduce al final en menor tasa de recaída a distancia o metástasis y mejora en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) ^(2,7-11).

También se conoce que en la TNT el largo intervalo de tiempo desde el inicio de la secuencia del tratamiento hasta su culminación, aumenta la regresión tumoral, la tasa de respuesta patológica completa, las resecciones completas (RO), y puede llevar a un grupo de pacientes a tener un manejo no operatorio e incluso resección local de la lesión con órgano preservación ⁽⁸⁾.

Dentro de los posibles no beneficios de la TNT, se incluyen el tratamiento excesivo y tratamientos innecesarios, la toxicidad del TNT en pacientes con riesgo bajo o intermedio de cáncer de recto, y el retraso sustancial de la cirugía curativa en tumores que no responden o responden mal ^(3,4).

La excelente supervivencia de los pacientes con respuesta patológica completa (RPC) a la terapia neoadyuvante cuestiona el beneficio adicional de escisión mesorrectal total para estos pacientes. Los estudios observacionales sugieren que la preservación de órgano es factible para pacientes seleccionados tratados con variables regímenes de TNT neoadyuvante ^(1,10). Sin embargo, la información sobre el órgano preservación en pacientes que han recibido terapia neoadyuvante total en nuestro país es

limitada, de hecho, no hay reportes de series con esta modalidad de tratamiento hasta la fecha.

En nuestro contexto y situación hospitalaria nacional, existe un limitado acceso a terapias multimodales públicas, en las cuales puedan integrarse en los tiempos adecuados tratamientos que incluyan radioterapia, oncología médica (quimioterapia) y cirugía oncológica de vías digestivas. Además, de esto solo existen 3 instituciones oncológicas públicas con posgrado universitario en dichas especialidades que puedan realizar un seguimiento y monitorización adecuada a este tipo de pacientes en conjunto de forma sistemática. Esta misma limitante hace que el número de pacientes que acuden a nuestros centros sea mayor que la capacidad de atención que los mismos poseen, lo cual, nos hace evaluar posibilidades de secuencias aprobadas en TNT que permitan tener los mejores resultados posibles en el menor tiempo posible con el fin de optimizar del proceso cuidando la seguridad oncológica del paciente. Hasta la fecha no hay reporte o información publicada en nuestro país referente a este tema.

En la presente investigación, se pretende probar la hipótesis de que los pacientes con cáncer de recto estadio II, III adenocarcinomas tratados con TNT seguido de escisión mesorrectal total o un enfoque selectivo de observación y espera sobre la base de la respuesta tumoral tendrá una mejor SLE comparando quimioterapia de inducción seguido de radioterapia y quimioterapia concurrente *vs.*, radioterapia de ruta corta más quimioterapia de consolidación. También se evaluará si las tasas de preservación de órganos diferirían entre pacientes de ambos grupos, así como los beneficios que se puedan corroborar de cada una de las secuencias de TNT aplicadas.

Presentamos aquí la primera fase del ensayo prospectivo, después de 1 año de recolección de datos y aplicación de las secuencias TNT seleccionadas, las cuales tendrán un rango de seguimiento entre 30 y 60 meses, incluyendo

aspectos en el resultado de la disminución del tamaño tumoral, respuesta patológica completa, tasa de resección RO, SLE, toxicidad del tratamiento, calidad de vida, disfunción sexual, incontinencia urinaria, órgano preservación.

Con base en lo anteriormente planteado, los objetivos de la siguiente investigación serán:

OBJETIVO GENERAL

Comparar SLE de la terapia neoadyuvante total

Quimioterapia de inducción + quimiorradioterapia *vs.*, radioterapia (ruta corta) + quimioterapia de consolidación en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado en nuestra institución desde marzo 2023 hasta marzo 2028.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Saber la tasa de respuesta patológica completa en ambos grupos

Conocer el grupo con mayor tasa de órgano preservación posterior a TNT

Evaluar la toxicidad al tratamiento recibido

Estudiar la calidad de la escisión mesorrectal

Conocer la sobrevida libre de recurrencia a 3 años

Conocer la sobrevida libre progresión o metástasis a distancia

Identificar tiempo de administración de cada secuencia de tratamiento de cada grupo.

MÉTODO

El protocolo de Terapia Neoadyuvante Total y Órgano preservación del IOMPC (TNTOP) es un estudio institucional que integra 3 servicios tratantes: Radioterapia, Medicina Interna Oncológica, Cirugía Oncológica vías digestivas.

El trabajo de investigación será de tipo pseudo experimental, descriptiva, correlacional y de corte longitudinal ⁽⁵⁾.

La población estará conformada por todos los pacientes que acudirán a la consulta de vías

digestivas con diagnóstico de adenocarcinoma de recto localmente avanzado, mayores de 18 años, con estadio clínico II (T3-4 N0) o III (cualquier T, N1 N2), con biopsia reportada por anatomía patológica como adenocarcinoma rectal, lesiones hasta 12 cm del margen anal, con resonancia magnética pélvica con protocolo rectal con difusión en T2, colonoscopia, ultrasonido abdominal y radiografía de tórax o tomografía axial computarizada de tórax y abdomen. Estimamos una muestra total de 100 pacientes aproximadamente.

Todos los datos serán recolectados en el instrumento diseñado por el equipo de investigación.

Además, dicha muestra deberá cumplir con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

- 18 - 75 años de edad
- Adenocarcinoma (hasta 12 cm del margen)
- T3N0, T4 N0
- Cualquier T, N+
- T2 voluminoso e infiltrante a canal anal
- VAN 1500, PQT >100 000, HGB 10 g/dL, clearance 50 m/min
- Bilirrubina normal
- Mental y físicamente estable ECOG 0-1-2

Criterios de exclusión

- Enfermedad coronaria isquémica antes o durante el tratamiento
- Neuropatía periférica grado 2
- Lesión no resecable
- Enfermedad inflamatoria sintomática
- MT a distancia
- RT o QT previa a pelvis
- Cáncer recto recurrente
- Tratamiento médico o quirúrgico extra institucional

Aspectos éticos

La investigación se llevará a cabo siguiendo los principios éticos para las investigaciones

médicas en seres humanos según lo establecido en la Declaración de Helsinki⁽⁶⁾. Adicionalmente, el estudio fue aprobado por el comité científico y ética de la institución. Todos los participantes deberán firmar el consentimiento informado por escrito.

Selección aleatoria de los pacientes

Los pacientes serán reclutados posterior a la verificación de su diagnóstico y estadificación clínica antes del inicio del tratamiento. Posteriormente, serán seleccionados aleatoriamente en la institución por el servicio de tumores mixtos vías digestivas, para los brazos de quimioterapia de inducción seguido de quimiorradioterapia o radioterapia ruta corta seguido de quimioterapia de consolidación.

Estudios para la estadificación del paciente

Resonancia Magnética (RMN): ponderada en T2, altura de tumor desde la unión ano rectal, longitud cráneo caudal del tumor, ubicación circunferencial, profundidad de extensión, distancia más corta a la fascia mesorrectal. Invasión a otras estructuras adyacentes. Evacuación de complejo esfinteriano y periné. Extensión circunferencial. Ganglios regionales con diámetro en eje corto entre 5 mm y 9 mm, bordes, redondeados o heterogéneos.

Laboratorios: hematología completa, función renal, depuración de creatinina, perfil hepático

Marcadores tumorales: CEA

Tomografía axial computarizada Tórax simple y/o Radiografía del tórax anteroposterior y lateral informada

Ultrasonido de Abdomen con énfasis hepático

Colonoscopia

Ecografía endorrectal 3D para cT3N0 o rmT3N0 de recto bajo no obstructivo

Ecocardiograma

Tratamiento

Los pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para el brazo A el cual recibe quimioterapia de inducción seguido de quimiorradioterapia, o el brazo B con radioterapia ruta corta seguido de quimioterapia de consolidación (Figura 1). A cada sujeto se le realizará historia clínica para protocolo de terapia neoadyuvante total, la cual, fue diseñada para esta investigación, y posteriormente se le colocará etiqueta de identificación a la carpeta de la historia clínica lo cual indicará que el paciente en cuestión se encuentra dentro del protocolo de investigación.

El brazo A recibió inducción con quimioterapia basado en el esquema XELOX: capecitabina 2 000 mg/m² por día, vía oral dividida en 2 tomas durante 14 días y oxaliplatino 130 mg/m² EV D1 cada 3 semanas durante 6 ciclos, durante un promedio de 5 meses, posteriormente un receso de 1 a 3 semanas para iniciar radioterapia planificada con una dosis total entre 5 000-5 400 cGy al tumor primario y ganglios, concurrente con capecitabina 825 mg/m² dos veces al día.

El brazo B recibió radioterapia ruta corta 5 x 5 Gy entre 5 y 8 días máximo, hasta 2 500 cGy, posterior a esto el paciente presenta descanso de 1 a 3 semanas y luego iniciar quimioterapia de consolidación con el esquema XELOX. Nosotros por razones institucionales elegimos siempre el esquema XELOX

Ambos brazos cumplirán tratamiento en un promedio entre 20 a 24 semanas y posteriormente cada paciente pasa a un receso o descanso de 4 (±4) semanas aproximadamente donde será evaluado por el servicio de tumores mixtos vías digestivas solicitando estudios de re- evaluación de respuesta al tratamiento.

Consideraciones de la radioterapia

El paciente se posicionará haciendo uso de inmovilizadores termoplásticos y colchones rígidos, para luego proceder a obtener las imágenes de simulación o topo grama, las cuales serán adquiridas con un tomógrafo marca: SIEMENS®, modelo: *SOMATOM go.Sim*, de 64 cortes, que permitirán realizar exploraciones de excelente calidad de imagen, con dosis muy bajas de radiación y a gran velocidad (Figura 2,3,4).

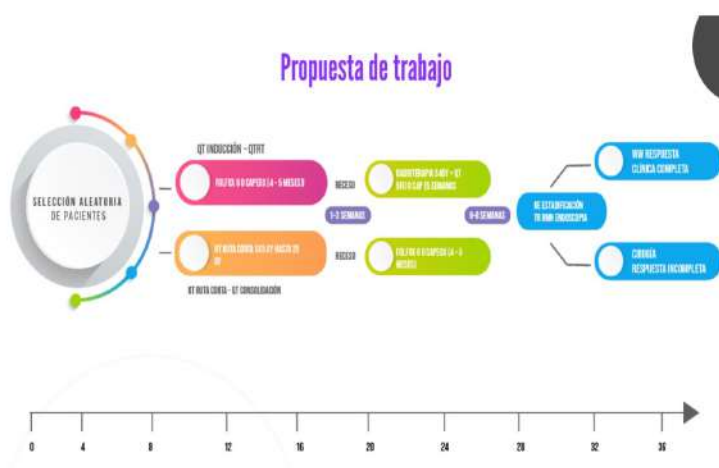


Figura 1. Diagrama del Protocolo Brazo A y B.

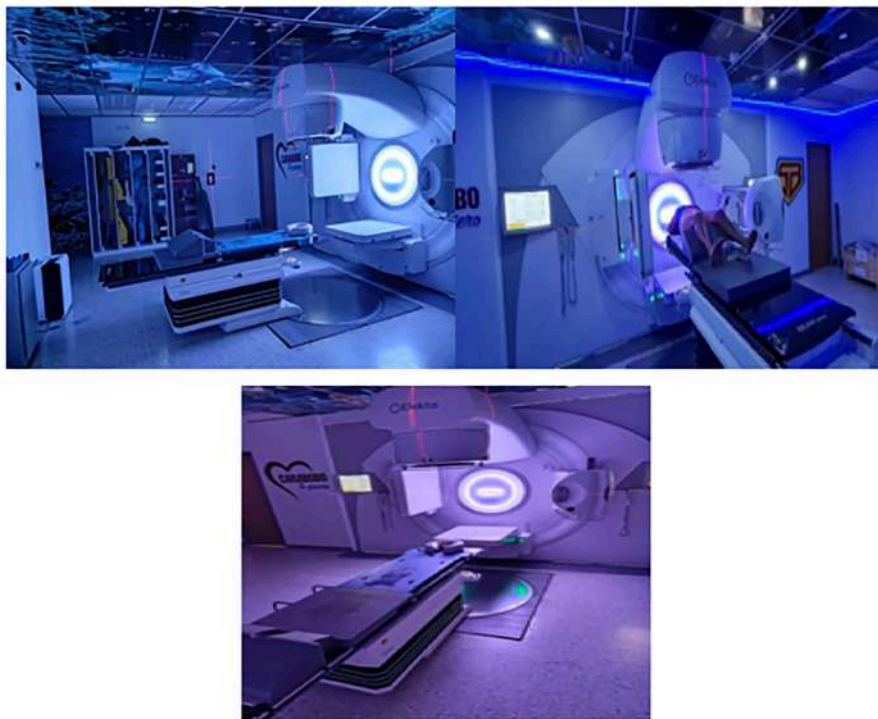


Figura 2,3,4. Acelerador Lineal Equipo de Radioterapia IOMPC.

Seguidamente, las imágenes obtenidas de la tomografía realizada serán exportadas y recuperadas en *Mónaco Sim*, el cual es un *software* que permite delinear y contornear los diferentes volúmenes tumorales GTV, CTV y PTV y órganos a riesgo (Figura 5,6).

El (GTV) se describe como el volumen tumoral macroscópico, el (CTV) como el volumen blanco clínico, el cual incluye el GTV y volúmenes con sospecha de enfermedad subclínica y el (PTV) como el volumen blanco de planificación, generalmente se toma hasta 0,7 cm del volumen del CTV.

Una vez, contorneados y delineados los diferentes órganos a riesgo y volúmenes tumorales, las imágenes son exportadas al sistema de planificación *Mónaco versión 6.1.1* del acelerador lineal, marca: *ELEKTA*[®], modelo:

SYNERGY[®], energía de 10 MV de fotones, donde se planifica el tratamiento radiante a pelvis, mediante la técnica de tratamiento a dos campos AP/PA (Figura 5,6).

Es importante resaltar que una vez revisados los Histogramas Dosis Volumen (HDV) se procede a aprobar el plan de tratamiento. El plan fue exportado al administrador *Mosaiq*, este *software* se encarga de respaldar el flujo de trabajo preciso y eficiente, que ayudan a mejorar la atención personalizada y de alta calidad a lo largo de todo el recorrido del paciente.

Finalmente, se procede a realizar el inicio de tratamiento al paciente, tomando en cuenta las mismas condiciones iniciales de posicionamiento e inmovilización realizadas en Tomografía Computarizada, verificando mediante imágenes de posicionamiento haciendo uso del sistema



Figura 5. Planificación Campos de RT.

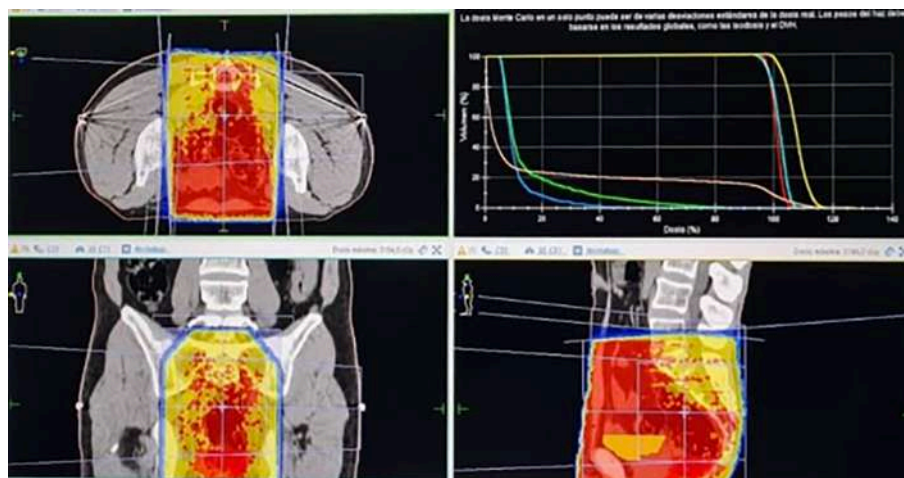


Figura 6. Planificación MOSAIQ.

Tomografía de Haz cónica (*CBCT*) para la verificación del posicionamiento del paciente, se emplea el sistema de *kV-CBCT*, denominado “*X-ray Volumetric Image*” o simplemente *XVI*. Una vez adquiridas las imágenes y estando seguros de que en verdad nos encontrábamos

en la región anatómica a tratar se procedió a administrar tratamiento radiante.

Como adicional a lo anterior descrito, todo paciente con tumor ubicado en recto medio y bajo será incluida la región inguinal en el campo de irradiación como parte del protocolo.

Evaluación de respuesta

La valoración de respuesta será realizada a través del examen físico con tacto rectal o examen digital rectal, examen endoscópico con rectosigmoidoscopia, resonancia magnética pélvica y ultrasonido endorrectal 3D en los casos en los que fue de utilidad al inicio de la estadificación y diagnóstico. Además de esto los estudios de extensión para descartar enfermedad metastásica a distancia ya mencionados anteriormente.

Examen digital rectal: catalogando como respuesta clínica completa mucosa normal, lisa, cicatriz blanda.

Recto sigmoidoscopia: para la realización de este estudio se contó en el servicio de Cirugía Oncológica Vías Digestivas con rectosigmoidoscopia Rígido con luz Led incorporada operado por los cirujanos adjuntos del servicio, además se le adaptó video cámara de inspección 3 en 1 de 5,5 mm/7 mm/7,0 mm con resolución de 640 x 480 para grabar y

documentar el hallazgo. Se consideró respuesta clínica completa a cicatriz plana, ausencia de úlcera y nodularidad (Figura 7,8,9,10).

Los hallazgos se reportaron en el formato para evaluación del paciente con rectoscopia realizado por el equipo de investigación.

RMN pélvica: solicitada con la misma descripción mencionada en los estudios de estadificación. Considerando respuesta completa a cicatriz no más gruesa que pared rectal, ganglios linfáticos no visibles, T2 oscura.

La evaluación de respuesta al tratamiento fue clasificada como completa, casi completa e incompleta (Figura 11 *MSKCC*)⁽¹⁾, de acuerdo con los criterios previamente definidos. Los pacientes clasificados como respuesta casi completa e incompleta irían a tratamiento quirúrgico resección anterior baja más escisión mesorrectal total. Pacientes con respuesta clínica completa inician protocolo de seguimiento vigilancia y observación *watch and wait*.



Figura 7. Rectoscopia rígida.



Figura 8. Rectoscopia evaluación de respuesta.



Figura 9. Evaluación de respuesta y seguimiento.



Figura 10. Cámara endoscópica integrada al rectoscopio.

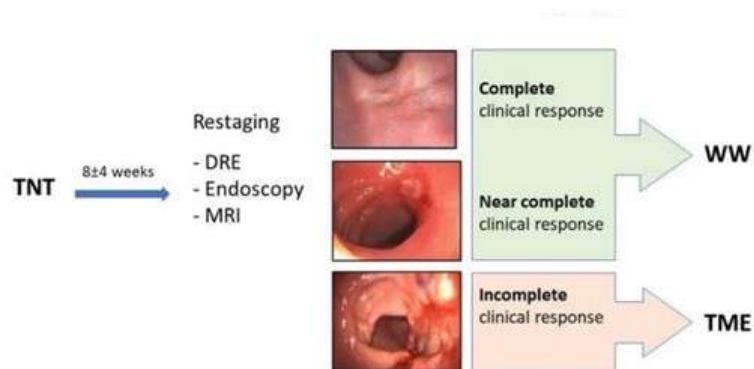


Figura 11. Imagen de valoración de respuesta tomada de *OPRA MSKCC* ⁽¹⁰⁾.

Protocolo de seguimiento y vigilancia *watch and wait*

- Examen físico tacto rectal cada 4 meses primeros 2 años luego cada 6 meses por 3 años.

- Recto sigmoidoscopia cada 4 a 6 meses primeros 2 años luego cada 6 meses por 3 años por el servicio de tumores mixtos.
- Colonoscopia anual o en recaída local.
- RMN pélvica cada 6 meses 2 años, luego 1 anual por 3 años.

- Evaluación de respuesta anatomía patológica.

Evaluación de la calidad de meso recto de *DWORAK*

- 0 ausencia de regresión
- 1 tumor predominante
- 2 fibrosis predominante
- 3 pocas células neoplásicas
- 4 ausencia de células neoplásicas

Biopsias: resultados en 4 semanas aproximadamente posterior a la cirugía.

Método de *Quike*: evaluación calidad escisión del mesorrecto

- Completo: superficie intacta, lisa, con defectos menores de 5 mm, de profundidad, borde distal termina en forma trapezoide.
- Casi completo: superficie ligeramente irregular con defectos mayores de 5 mm de profundidad, sin extenderse a la muscular propia, borde distal termina en forma recta.
- Incompleto: poco tejido adiposo, irregular, defecto que se extiende a muscular propia, borde distal termina en forma de punta de lápiz.

RESULTADOS PRIMERA FASE

En la presente investigación se evaluaron 33 sujetos, entre los cuales 23 (69,7 %) fueron del sexo masculino y 10 (30,3 %) del femenino. Las edades de todos los sujetos estudiados fueron, en términos de Media \pm DE, de 61,2 \pm 13,4 años, y a pesar de que los sujetos del sexo masculino mostraron edades superiores a las del femenino, no se observó diferencias significativas entre dichas edades (Masculino: 63,3 \pm 11,8 años *vs.* Femenino: 56,5 \pm 16,3 años; $P=0,1851$).

La selección aleatoria de los sujetos a estudiar permitió conformar los grupos que seguirán los esquemas de tratamiento quimioterapia de inducción o radioterapia ruta corta. En ese sentido, 21 (63,3 %) sujetos fueron seleccionados para seguir el brazo quimioterapia de inducción

y 12 (36,4 %) el brazo de radioterapia ruta corta. La conformación de estos grupos, se muestra en el Cuadro 1. Se observa que en ambos grupos existe una conformación a predominio del sexo masculino.

Cuadro 1. Distribución de frecuencia de la conformación de los grupos de esquema de tratamiento, según el sexo.

Sexo	Esquema de tratamiento	
	QxT inducción (n=21)	RT-ruta corta (n=12)
Masculino	14 (67,7)	9 (75,0)
Femenino	7 (33,3)	3 (25,0)

Los resultados se muestran en n (%).

Por otro lado, los resultados obtenidos de la aplicación de la escala *ECOG* para medir la calidad de vida del paciente con cáncer (Cuadro 2), revelaron que la mayoría de los sujetos objeto de estudio presentan síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeñan normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. Además, solo permanecen en la cama durante las horas de sueño nocturno (*ECOG=1*).

Cuadro 2. Distribución de frecuencia de los resultados obtenidos de la escala

ECOG.	
Escala ECOG	Frecuencia
0	10 (30,3)
1	20 (60,6)
2	3 (9,1)

Los resultados se muestran en n (%).

Referente al estadio de la enfermedad, el tamaño tumoral, la distancia del tumor, el compromiso ganglionar y el grado histológico, el Cuadro 3 muestra que más de la mitad de los sujetos estudiados mostraron un estadio de la enfermedad IIIb, mientras que casi 3/4 partes de los sujetos evaluados presentaron un tamaño tumoral T3 y más de la mitad de los sujetos presentaron una distancia del tumor desde el margen anal de entre 5 cm y 10 cm. De igual forma, más de 1/3 de aquellos quienes fueron evaluados evidenciaron un compromiso ganglionar N1a y casi la totalidad de ellos mostraron un grado histológico G2 o G3, con predominio de G2.

Cuadro 3. Distribución de frecuencia del estadio de la enfermedad, tamaño y distancia del tumor, compromiso ganglionar y grado histológico en los sujetos evaluados.

Variables	Condición	Frecuencia
Estadio de la enfermedad	IIa	8 (24,2)
	IIb	1 (3,0)
	IIIa	5 (15,2)
	IIIb	18 (54,5)
	IIIc	1 (3,0)
Tamaño tumoral	T2	4 (12,1)
	T3	24 (72,7)
	T4a	4 (12,1)
	T4b	1 (3,0)
Distancia (cm)	< 5	16 (48,5)
	5-10	17 (51,5)
Compromiso ganglionar	NO	7 (21,2)
	N1a	12 (36,4)
	N1b	8 (24,2)
	N1c	3 (9,1)
	N2a	3 (9,1)
Grado histológico	G1	15 (45,5)
	G2	17 (51,5)
	G3	1 (3,0)

Los resultados se muestran en n (%).

En cuanto a los factores pronósticos presentes en los sujetos evaluados, el Cuadro 4 revela que la mayoría de ellos no presentaron algunos de dichos factores. Además, se observa que el factor pronóstico más frecuente fue la presencia de ganglios linfáticos aumentados de tamaño seguidos de la dupla ganglios linfáticos aumentados de tamaño e invasión del mesorrecto (Cuadro 4).

Cuadro 4. Distribución de los factores pronósticos presentes en los sujetos estudiados.

Factores pronósticos	Frecuencia
Ninguno	12 (36,4)
GLAT	7 (21,2)
IEM	1 (3,0)
IMR	3 (9,1)
GLAT+IEM	4 (12,1)
IEM+IMR	1 (3,0)
GLAT+IMR	5 (15,2)

GLAT: ganglio linfático aumentado de tamaño / IEM: invasión extramural / IMR: invasión mesorrecto / Los resultados se muestran en n (%).

Finalmente, el Cuadro 5 presenta el estado actual de los sujetos evaluados en la investigación. En esta se puede evidenciar que la mayoría de los sujetos estudiados se encuentran actualmente en curso de tratamiento.

Cuadro 5. Distribución de frecuencia del estado actual de los sujetos evaluados.

Estado	Frecuencia
<i>Watch and Wait</i>	3 (9,1)
Planteamiento Qx/operado	4 (12,1)
Pendiente valoración respuesta	5 (15,2)
En curso de tratamiento	12 (36,4)
Fuera del protocolo	9 (27,3)

Los resultados se muestran en n (%).

DISCUSIÓN

Desde el año 2004 el grupo de investigación alemán liderado por Sauer R, demostró que la quimio radioterapia neoadyuvante (administrada antes de la cirugía) en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado, ofrecía un aumento del control local estadísticamente significativo y en algunos casos, como hallazgo no esperado se obtuvo respuesta completa en un 8 % de los pacientes, dato interesante el cual fue confirmado por otros estudios posteriores de hasta un 15 %. Estos resultados de respuesta completa impulsaron a un grupo brasileño liderado por Hbra Gama A, a realizar los primeros trabajos donde se proponía el tratamiento conservador no quirúrgico (*Watch and Wait*) en aquellos pacientes que presentaban respuesta clínica completa luego de la neoadyuvancia. El esquema neoadyuvante se estableció como el *gold estándar* para el manejo del cáncer de recto localmente avanzado ^(12,13).

Por tal motivo, en la búsqueda de mejorar estas cifras y además, garantizar el cumplimiento adecuado de todo el tratamiento, se desarrollaron los protocolos denominados en su conjunto como TNT ⁽¹⁾.

En esta primera fase de nuestros estudios presentamos una muestra conformada por 33 sujetos, entre los cuales 23 (69,7 %) fueron del sexo masculino y 10 (30,3 %) del femenino. Más de la mitad de ellos presentaban una localización del tumor entre 5 cm y 10 cm de distancia del margen anal, predominantemente en recto bajo, lo cual diariamente nos plantea en nuestra consulta un verdadero reto en lograr el mejor esfuerzo para llegar a realizar una tasa baja de colostomías definitivas en este grupo de pacientes.

Se observó en la selección aleatoria de pacientes una distribución de 21 (63,3 %) de los sujetos para seguir el brazo de quimioterapia de inducción y 12 (36,4 %) el brazo de radioterapia ruta corta, se evidencia una ligera desproporción de la muestra inclinándose hacia el grupo con

quimioterapia de inducción debido a que al inicio del protocolo un grupo de 9 pacientes (27,3 %), fue excluido de la muestra, por fallecimiento, progresión bajo tratamiento, por no acudir más al centro hospitalario o por haber recibido otro esquema de tratamiento en centro foráneo, en su mayoría pertenecían al grupo aleatorizado de quimioterapia de inducción.

En referencia a este punto los grupos que abogan a favor de la secuencia con QT de inducción, sostienen que la misma puede tratar las metástasis microscópicas de manera temprana ya que el tratamiento locorregional se administra con la vasculatura intacta ^(8,10). Por otro lado, las secuencias con quimiorradioterapia y quimioterapia de consolidación soportan una mayor disminución del tamaño tumoral y mayor tasa de respuesta clínica completa, resecciones R0 y en algunos grupos mayor posibilidad preservación de órgano, sin embargo, para comprobar este punto debemos esperar los resultados finales de nuestro estudio al culminar la observación de la muestra total en el tiempo estimado ^(12,13).

En referencia a los 12 pacientes que fueron a ruta corta de radioterapia, hasta el momento pareciera mostrar un beneficio en cuanto al tiempo de su aplicación, ya que al recibir en 5 días el tratamiento radiante completo, permite liberar el cupo a otro paciente lo cual se traduce en la posibilidad de tratar un mayor número de pacientes, en el caso de nuestra región es importante ya que no se cuenta con otro servicio público de este tipo.

La mayoría de los sujetos objeto de estudio, hasta el momento, presentan síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeñan normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. A pesar de ser diagnósticos de cáncer de recto localmente avanzado 10 ECOG 0 y 20 ECOG 1, pudiendo realizar sus labores básicas cotidianas y labores ligeras de trabajo.

No es un secreto que nuestro país en los últimos años ha atravesado una de las peores crisis social-económica de la cual no escapa ninguno de nuestros pacientes que acude al hospital, durante esta, hemos notado un considerable aumento en el diagnóstico tardío de enfermedades oncológicas. En la muestra que hasta el momento hemos podido corroborar que la mayoría está conformada por diagnóstico en estadio IIIb con 18 pacientes y IIIa con 5 pacientes, con tumores voluminosos en su mayoría T3 infiltrando capa muscular y tejidos o grasa perirrectal, ganglios linfáticos laterales afectados y grado tumoral intermedio o G2, lo cual sin duda es un factor pronóstico importante a valorar a la hora de culminar el seguimiento y observación a largo plazo de nuestro estudio.

Hasta el momento de la presentación de esta primera fase del estudio, en la distribución de frecuencia del estado actual de los sujetos evaluados podemos encontrar a 3 pacientes (9 %) con respuesta clínica completa confirmada por recto sigmoidoscopia rígida realizada por los adjuntos del servicio de vías digestivas tumores mixtos (Figura 8), resonancia magnética y tacto digital rectal, llama la atención que estos 3 sujetos pertenecen al brazo que recibió ruta corta de radioterapia, mientras que, 1 paciente que se encontraba en curso de quimioterapia de inducción presentó progresión hepática bajo tratamiento. Esto nos inclina a pesar que el tiempo entre la culminación de la radioterapia y la evaluación de respuesta es mucho más prolongado que en el grupo que inicia con radioterapia ruta corta, lo cual, probablemente pueda aumentar la respuesta local. Se han realizado un total de 4 cirugías radicales tipo resección anterior baja más escisión meso rectal total (12,1 %), 5 sujetos están en proceso de valoración de respuesta (15,2 %), 12 sujetos en curso de tratamiento (36 %).

Concluimos que el presente estudio prospectivo representa el primer protocolo de trabajo en Venezuela que evalúa dos secuencias de terapia neoadyuvante total distintas, en el paciente con cáncer de recto localmente avanzado. Está diseñado para seleccionar aleatoriamente una muestra estimada de 100 pacientes al culminar la inclusión de pacientes en marzo 2025, con un seguimiento y observación de los mismos estimada de 36 meses posterior al culminar el tratamiento.

En el mundo, en diferentes centros oncológicos se han realizado diversos ensayos clínicos y series de estudio de esta modalidad terapéutica, estudios como *OPRA*, *PRODIGE 23*, *RAPIDO*, *CAO/ARO/AIO-12*, *POLISH II*, *STELLAR*. A pesar de que en Venezuela existe un antecedente de la observación sin cirugía en pacientes con respuesta completa pos neoadyuvancia tradicional por Gil y col. ⁽⁷⁾, no existe en nuestra región un estudio que evalué las nuevas modalidades de terapia neoadyuvante total en dos de sus secuencias y a su vez incluya órgano preservación en su protocolo en aquellos pacientes con respuesta clínica completa. Aunque hasta el momento los datos estudiados y presentados son alentadores, observando una inclinación favorable en cuanto a la respuesta local posterior a neoadyuvancia en el grupo de pacientes tratados con radioterapia ruta corta presentó 3 respuestas clínicas completas, permitiendo la órgano preservación y protocolo de observación de los mismos, acceso y culminación más rápida de la radioterapia en 5 días permitiendo tratar un mayor número de pacientes en nuestro centro, por los momentos no podremos dar conclusiones definitivas ni recomendaciones de nuestro estudio. Presentamos en esta investigación nuestro diseño de estudio, y primeros resultados, estimando culminar la fase de recolección de pacientes en marzo 2025, y resultados finales del seguimiento a 36 meses para el año 2028.

REFERENCIAS

- Garcia-Aguilar J, Patil S, Marc MJ, Kim JK, Yuval JB, Hannah M, Thompson H, et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2022; 40:2546-2556.
- Fokas E, D Phil, Schlenska-Lange A, Polat B, Klautke G, Grabenbauer G, et al. Chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for patients with locally advanced rectal cancer long term results of the CAO/ARO/AIO-12 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2022;8(1):e215445.
- Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CA, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:29-42.
- Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François E, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):702-715.
- Arias FG. El proyecto de investigación. Introducción a la metodología científica. 6ª edición. Caracas: Editorial Episteme; 2012.
- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres vivos. Fortaleza: Asamblea Médica Mundial; 2013. Disponible en: URL: <https://repository.ces.edu.co/bitstream/handle/10946/3056/Declaraci%C3%B3n%20de%20Helsinki%20%20E2%80%93%20Fortaleza%20%28Brasil%29%2C%20Octubre%20de%202013?sequence=1&isAllowed=y>
- Gil Mendoza A, Delgado Morales R, Russo L. Primera experiencia venezolana en manejo quirúrgico del cáncer de recto con respuesta clínica completa posterior a terapia neoadyuvante. *Rev Venez Oncol.* 2017;29(1):65-75.
- Loria A, Ramsdale EE, Aquina CT, Cupertino P, Mohile S, Fergal J. From clinical trials to practice: Anticipating and overcoming challenges in implementing Watch and-Wait for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2024;10;42(8):876-880.
- Thompson HM, Omer DM, Lin S, Kim JK, Yuval JB, Verheij FS, et al. Organ preservation and survival by clinical response grade in patients with rectal cancer treated with total neoadjuvant therapy; A Secondary analysis of the OPRA randomized clinical trial. *JAMA Network Open.* 2024;7(1):e2350903.
- Rodel C. Short course radiotherapy versus chemoradiotherapy followed by consolidation chemotherapy, and selective organ preservation for MRI defined intermediate and high-risk rectal cancer patients ACO/ARO/AIO18. Disponible en: URL: <https://www.aio-portal.de/files/content/studien/studiendatenbank/AIO-KRK-0419-s.pdf>
- NCCN Guidelines: Rectal Cancer, v4.2023. Disponible en: URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1461>
- Carbonara R, Surgo A, Ciliberti MP, Gregucci F, Bonaparte I, Nicosia L, et al. Impact of preoperative chemoradiation with higher dose intensity modulated radiotherapy on pathological complete response for locally advanced rectal cancer: A systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2022;22(11):1249-1259.
- Saraf A, Roberts HJ, Wo JY, Parikh AR. Optimal neoadjuvant strategies for locally advanced rectal cancer by risk assessment and tumor location. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(10):1177-1184.

MACROCITOSIS ERITROIDE: PREDICTOR DE EFICACIA EN PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE PULMÓN TRATADOS CON PEMETREXED

HELEN HENNIG GONZÁLEZ, ANDREA SÁNCHEZ, CARLOS SUCRE, LILIAM VIVAS, HÉCTOR SALAZAR

UNIDAD DE ONCOLOGÍA MÉDICA ARSUVE. CARACAS, VENEZUELA.

Trabajo ganador “Premio Dr. Alejandro Calvo Lairet” 2024

RESUMEN

Pemetrexed es una droga antifolato, la actividad antitumoral lo convierten en opción de tratamiento en ADC de pulmón, la presencia de polimorfismos de MTHFR genera baja actividad enzimática, afectando la eritropoyesis provocando aumento del VCM eritroide, identificando un subgrupo de pacientes sensibles a la actividad de Pemetrexed. Evaluamos macrocitos eritroide como predictor de eficacia en pacientes con adenocarcinoma de pulmón tratados con Pemetrexed que acudieron a nuestra unidad desde enero 2011 a diciembre 2021. **MÉTODO:** Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal. Población de 136 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón que hubiesen recibido Pemetrexed. Muestra de 54 pacientes. Datos se vaciaron en Excel, presentados en cuadros y figuras, correlacionándose variables. **RESULTADOS:** 68,51 % fueron sexo femenino, edad promedio $67 \pm 10,69$ años, 72,2 % estadio IV, 81,48 % recibieron Pemetrexed primera línea, VCM eritroide postratamiento promedió 98,60 fl. Se dividieron dos grupos según aumento de VCM, mayor 5 fl representó 70,37 %, VCM máximo alcanzó a 2 y 5 meses, el 86,4 % alcanzaron respuesta parcial, sobrevida global fue de 2 años 2 meses, libre de progresión 1 año y 7 meses. Siendo la correlación de estas variables de 0,80. Pruebas de sobrevida libre de progresión para VCM >5fl y VCM <5fl no fueron significativamente diferente (P-valor=0,13). **CONCLUSIÓN:** Se demostró 95 % de tasa de control de enfermedad en aquellos pacientes cuyo incremento en el volumen eritroide fue mayor posterior al inicio de la terapia; demostrando así su relación con una mayor eficacia.

PALABRAS CLAVE: Macrocytosis eritroide, Pemetrexed, adenocarcinoma, pulmón.

SUMMARY

The Pemetrexed is an antifolate drug, and its antitumor activity makes it a treatment option for the lung adenocarcinoma. The presence of MTHFR polymorphisms results in low enzymatic activity, affecting the erythropoiesis and causing an increase in erythroid MCV, identifying a subgroup of patients sensitive to pemetrexed activity. We evaluated the erythroid macrocytosis as a predictor of efficacy in patients with lung adenocarcinoma treated with pemetrexed who attended at our medical oncology unit from January 2011 to December 2021. **METHOD:** Descriptive, retrospective, cross-sectional study. The population consisted of 136 patients diagnosed with lung adenocarcinoma who had received pemetrexed. Sample consisted of 54 patients. The data were entered into Excel, presented in tables and graphs, correlating variables. **RESULTS:** 68.51 % were female, average age 67 ± 10.69 years, 72.2 % stage IV, 81.48 % received first-line pemetrexed, post-treatment erythroid MCV averaged 98.60 fl. Two groups were divided according to MCV increase, greater than 5 fl represented the 70.37 %, maximum MCV was reached at 2 and 5 months, the 86.4 % achieved partial response, the overall survival was 2 years 2 month progression free survival 1 year 7 months. The correlation of these variables was 0.80. The progression free survival tests for MCV >5fl and MCV <5fl were not significantly different (P-value=0.13). **CONCLUSION:** A 95 % disease control rate was demonstrated in those

Recibido: 13/10/2024 Revisado: 11/11/2024

Aceptado para publicación: 22/11/2024

Correspondencia: Dra. Helen Hennig. Urbanización la Floresta. Instituto Médico La Floresta, Centro Médico Docente La Trinidad. E-mail: Hh.arsuve@gmail.com.

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

patients whose increase in erythroid volume was greater after the start of therapy, demonstrating its relationship with greater efficacy.

KEY WORDS: Erythroid macrocytosis, Pemetrexed, adenocarcinoma, lung.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años el cáncer de pulmón se considera como la principal causa de muerte por cáncer, el 85 % de ellos son clasificados como cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNC) dividiéndose en 3 tipos histológicos: adenocarcinoma (ADC), carcinoma de células escamosas y carcinoma de células grandes^(1,2). La mayoría de los pacientes con CPNC se encuentran en una etapa avanzada de la enfermedad en el momento del diagnóstico⁽³⁾. El tratamiento incluye quimioterapia, radioterapia o cirugía solo o combinados; recientemente se dispone de terapias dirigidas a mutaciones específicas y el uso de inhibidores de punto de control que han mejorado considerablemente la respuesta en estos pacientes^(1,2).

Aunque los inhibidores de puntos de control inmunológico y los agentes dirigidos han demostrado una eficacia alentadora en el tratamiento, la quimioterapia con dos fármacos basada en platino es una parte integral del tratamiento estándar de primera línea para la mayoría de los pacientes con CPCN no escamoso avanzado^(3,4). Dentro de los agentes quimioterapéuticos el Pemetrexed ha sido autorizado en pacientes con ADC como agente simple o en combinación con sales de platino con o sin Bevacizumab, como tratamiento de primera o segunda línea e incluso en mantenimiento⁽⁴⁾. Se ha demostrado que Pemetrexed, solo o en combinación, es superior a otros regímenes de

quimioterapia en pacientes con enfermedad no escamosa.

El estudio de fase *III PARAMOUNT*, demostró que en pacientes con CPCN no escamoso avanzado que tenían enfermedad estable después de la inducción con 4 ciclos de Pemetrexed más cisplatino de primera línea dejar Pemetrexed como terapia de mantenimiento continuada mejoraba la supervivencia libre de progresión (SLP) (4,4 vs. 2,8 meses) y supervivencia global (SG) (13,9 vs. 11,0 meses) en comparación con placebo⁽³⁾. El Pemetrexed ofrece una alta eficacia y baja toxicidad, por lo que se considera aún un buen agente de tratamiento⁽³⁾.

Pemetrexed es una droga antifolato con diferentes puntos de acción, inhibe tres enzimas en la vía metabólica del folato, esenciales para la replicación celular: la timidilato sintasa (TS), dihidrofolato reductasa y ribonucleótido de glicinamida formil transferasa. También se dirige a otras enzimas, incluidas la aminoimidazol carboxamida ribonucleotido formiltransferasa, una enzima dependiente de folato implicada en la síntesis de purinas.

Las toxicidades más comúnmente asociadas con Pemetrexed son neutropenia, leucopenia, anemia, fatiga, náuseas y vómitos. La actividad antitumoral y la toxicidad leve del Pemetrexed lo convierten en una opción atractiva para combinar con terapias dirigidas en pacientes con ADC de pulmón⁽⁵⁾. Para el año 2002, se identificó una correlación entre la mayor toxicidad del Pemetrexed en pacientes con deficiencia de folato, expresada indirectamente como hiperhomocisteinemia. Desde entonces, se recomienda la administración concomitante de ácido fólico y vitamina B12 durante el tratamiento con Pemetrexed, lo que demuestra que reduce la toxicidad sin comprometer la eficacia. La metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es otra enzima involucrada en el metabolismo del folato y cataliza la síntesis de

1-5- metiltetrahidrofolato, esencial en la síntesis de ADN y el metabolismo de la homocisteína⁽³⁻⁶⁾.

En la literatura se han informado polimorfismos de MTHFR, lo que resulta en una baja actividad enzimática potencialmente capaz de predecir diferencias de supervivencia en el CPCN tratado con Pemetrexed. Los pacientes sometidos a tratamiento con Pemetrexed reciben suplementos vitamínicos con ácido fólico y vitamina B12 según lo indicado, por lo que se puede excluir una deficiencia de folato. Sin embargo, la conversión de la forma sintética del ácido fólico es inhibida por la actividad del Pemetrexed sobre la DHFR. Por lo tanto, a pesar de la suplementación, Pemetrexed podría reducir la cantidad de sustrato disponible para la actividad de MTHFR, revelando una posible condición de baja actividad enzimática, debido al polimorfismo. Finalmente, en la médula ósea, esto podría afectar la eritropoyesis normal y provocar un aumento del VCM de los glóbulos rojos. Por lo que el bloqueo de la acción de las mismas conlleva a eritropoyesis ineficaz, con asincronía en la maduración núcleo/citoplasma que se traduce en glóbulos rojos con un volumen corpuscular medio mayor al habitual. Es por este mecanismo que el Pemetrexed induce macrocitosis eritroide. Por tanto, el aumento del VCM eritroide puede ser una expresión indirecta de la presencia de polimorfismos de MTHFR, identificando un subgrupo de pacientes principalmente sensibles y expuestos a la actividad de Pemetrexed, en los que Pemetrexed podría ser más tóxico, pero también más eficaz. Es por eso que, en este estudio, se evaluó la macrocitosis eritroide como predictor de eficacia en pacientes con ADC tratados con Pemetrexed que acudieron a la unidad de oncología médica ARSUVE desde enero 2011 a diciembre 2021. Se incluyeron pacientes con edad mayor o igual a 18 años que recibieron tratamiento con Pemetrexed como agente simple o en combinación con sales de platino con o sin Bevacizumab, como terapia de primera, segunda,

tercera línea y/o mantenimiento, que tuviesen hematología con reporte del VCM eritroide previo a iniciado el tratamiento y al menos un mes después de finalizada.

La correlación entre VCM y fármacos antimetabolitos se informó previamente en un grupo de pacientes tratados con capecitabina. Además, algunos datos sugieren que, en mujeres con cáncer de mama metastásico, la elevación del VCM mientras toman capecitabina podría representar un factor predictivo de respuesta.

En el año 2021, Li Jeanji y col., publican un estudio sobre eficacia y seguridad de la quimioterapia de mantenimiento con Pemetrexed para cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, de 69 pacientes en los que se pudo evaluar la eficacia, la tasa de respuesta objetiva (TRO) fue del 46,4 % y la tasa de control de enfermedad fue del 98,6 %. La TRO no mostró diferencias significativas entre los pacientes que recibieron Pemetrexed como tratamiento de primera línea y aquellos que recibieron Pemetrexed como tratamiento de segunda línea o superior. La mediana del ciclo de tratamiento para todos los pacientes fue de 8. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 9,5 meses y la mediana de sobrevida global (SG) fue de 30,5 meses⁽³⁾.

Hang W y col., en el 2022, describieron a través de un estudio retrospectivo en China la importancia clínica del volumen corpuscular medio eritroide como indicador pronóstico en pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado y radioterapia, de todos los pacientes, 89 eran hombres (79,5 %), 23 eran mujeres (20,5 %), 46 (41,1 %) eran mayores de 65 años y 66 (58,9 %) eran menores de 65 años. Setenta y cuatro pacientes tenían VCM <93,65 fL, 38 pacientes tenían VCM ≥93,65 fL y la mediana del período de seguimiento fue de 24 meses. Los pacientes con estadio alto y el VCM alto tuvieron una SG más baja (P<0,05). Concluyeron que, en el tratamiento clínico de pacientes con

cáncer de pulmón localmente avanzado, VCM se puede utilizar para predecir aproximadamente su tiempo de supervivencia ⁽⁶⁾.

En el 2015, Buti y col., estudian el papel predictivo de la macrocitosis de eritrocitos durante el tratamiento con Pemetrexed en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado atendidos en diferentes hospitales de Italia, se evaluaron 191 pacientes: la mediana de edad 62 años, 60 % hombres, 61 % estado funcional 0, 91 % estadio IV, 88 % adenocarcinoma, 25 % nunca fumador, 62 % recibió Pemetrexed como primera línea. El VCM medio aumentó significativamente desde el nivel basal (89 fL) hasta durante el tratamiento (94 fL), con un VCM medio = 4 fL. La mediana del tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el VCM máximo fue de 2,2 meses. La mediana de SLP fue de 7 meses, y la mediana de supervivencia fue de 17 y 10 meses [P = 0,02], en pacientes con VCM > 5 fL (n = 80) y VCM ≤ 5 fL (n = 111), respectivamente. El análisis multivariado identificó edad ≥ 62 años, PS 0, histología de adenocarcinoma y VCM > 5 fL como predictores independientes de SLP más prolongada. Concluyen que Pemetrexed induce macrocitosis. VCM > 5 fl en tratamiento con Pemetrexed se correlacionó con una mejor SLP y SG ⁽⁴⁾.

MÉTODO

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal. Se realizó la revisión de historias médicas de 136 pacientes que fueron evaluados en el servicio de oncología médica ARSUVE entre enero 2011 y diciembre 2021, con diagnóstico de ADC que hubiesen recibido como parte de su tratamiento Pemetrexed como agente simple o en combinación con sales de platino con o sin Bevacizumab, como terapia de primera, segunda, tercera línea y/o mantenimiento, que tuviesen hematología con reporte del VCM eritroide

previo a iniciado el tratamiento y al menos un mes después de finalizada. Se excluyeron aquellos pacientes con variedad histológica distinta al ADC, que los estudios de hematología no reportaran el VCM eritroide. La muestra estuvo 54 pacientes cumplieron criterios de inclusión para ser considerados, constituyendo así la muestra del estudio.

De la revisión de la historia clínica se obtuvieron los datos epidemiológicos, histología, parámetros de laboratorio, evolución clínica para cálculos de sobrevivida. Se consideró valor de referencia del VCM eritroide según la organización mundial de la salud entre 80-100 fl como valor normal, de acuerdo al aumento del VCM eritroide con respecto a su valor basal posterior al inicio de tratamiento se dividieron en 2 grupos, los que aumentaron su VCM mayor a 5 fl y aquellos cuyo aumento fue menor a 5 fl.

La respuesta a la terapia fue tomada de acuerdo a los criterios de respuesta en tumores sólidos. Los datos se recogieron en una ficha de recolección de datos y posteriormente la información fue recopilada y vaciada en Excel.

Se presentan los datos en Cuadros (frecuencias y porcentajes) y Figuras de barras y circulares, que conducen al análisis de la muestra y a la discusión de los resultados. Además, se correlacionaron las variables de interés. Se correlacionaron las variables SG y SLP obteniéndose un valor de 0,80 y 0,68 en cada grupo respectivamente.

RESULTADOS

De las 136 historias revisadas se incluyeron 54 que cumplían con los criterios para este estudio, 37 (68,51 %) correspondían al sexo femenino y 17 (31,48 %) al sexo masculino. La edad mínima fue 33 años y la máxima 88 años, con una edad promedio de 67 ± 1 0,69 años.

En cuanto al estadiaje, 39 (72,2 %) pacientes fueron estadio (St) IV, 7 pacientes (12,96 %) St IIb, 5 pacientes (9,25 %) St IIIa y los St IIIb, IIa,

IB representaron 1 paciente (1,85 %) cada uno de ellos, respectivamente (Figura 1).

El 100 % de los pacientes recibieron premedicación con ácido fólico y vitamina B 12 previo al inicio de tratamiento con Pemetrexed.

El Pemetrexed fue usado como tratamiento de primera línea en 44 (81,48 %) pacientes, 10 (18,5 %) pacientes lo recibieron como segunda línea, mientras que de los 54 pacientes incluidos en el estudio 30 (55,55 %) de ellos usaron Pemetrexed en mantenimiento (Figura 2).

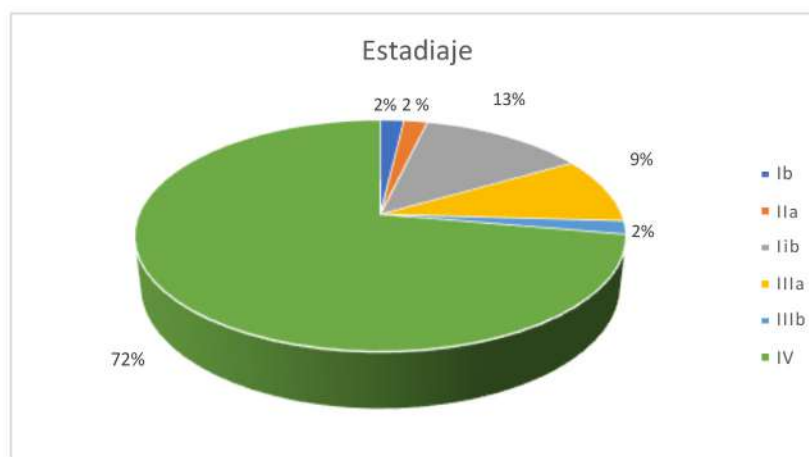


Figura 1. Distribución según estadiaje de los pacientes con Adenocarcinoma de pulmón tratados con Pemetrexed y macrocitos eritroide. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

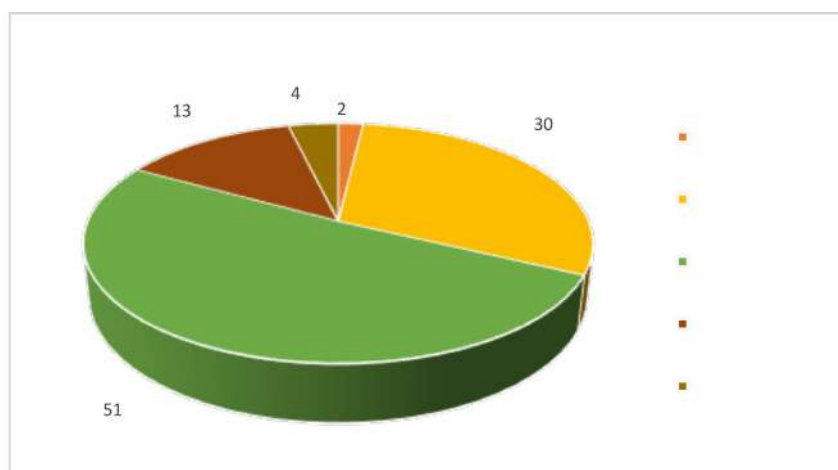


Figura 2. Distribución según la línea de tratamiento recibido de los pacientes con Adenocarcinoma de pulmón tratados con Pemetrexed y macrocitos eritroide. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

El VCM eritroide obtenido de las hematologías realizada por los pacientes previo al inicio de tratamiento tuvo un rango de (79,8-100,7) fl, con un promedio de 89,28 fl.

Al revisar los valores de VCM eritroide posterior al inicio de tratamiento con Pemetrexed encontramos que el valor mínimo fue de 81 fl y el valor máximo fue de 107,1 fl con un promedio de 98,60 fl.

Encontramos que en todos los pacientes hubo incremento de VCM eritroide posterior al inicio de tratamiento con Pemetrexed, sin embargo, fines de evaluar el cambio en el valor del VCM eritroide posterior al inicio de Pemetrexed se dividieron los pacientes en 2 grupos, un grupo donde el VCM eritroide se incrementó más de 5 fl encontrando 38 (70,37 %) pacientes y otro grupo cuya variación fue menor a 5 fl, representado por 16 (29,62 %) pacientes, respectivamente (Figura 3).

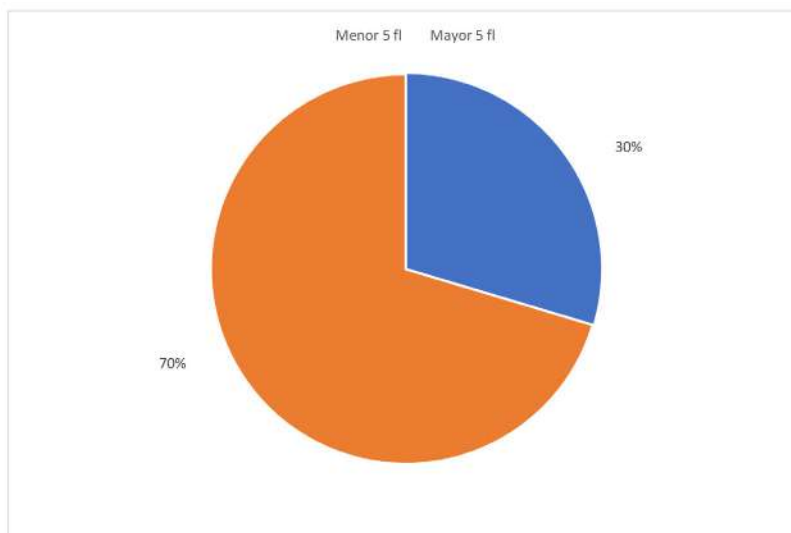


Figura 3. Distribución según la diferencia entre VCM de inicio y VCM máximo durante el tratamiento recibido en los pacientes con Adenocarcinoma de pulmón tratados con Pemetrexed. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

El tiempo en alcanzar el VCM eritroide máximo posterior al inicio con Pemetrexed fue variable, siendo los más frecuente 2 meses por 11 (20,3 %) pacientes y 5 meses por 11 pacientes (20,3 %); 6 (11,11 %) lo alcanzaron a los 7 meses, 5 (9,25 %) lo alcanzaron a los 3 meses y 5 (9,25 %) a los 6 meses, al mes 3 (5,55 %), 1 paciente (1,85 %) a los 9 meses y después del

primer año 4 (7,40 %) pacientes. El promedio fue de 5,16 meses.

Al evaluar el tipo de respuesta alcanzada por los pacientes en tratamiento de los 54 pacientes, el 82 % alcanzó respuesta parcial o enfermedad estable, 9 % respuesta completa y 9 % no respondió (Figura 4). Sin embargo, al evaluar el tipo de respuesta en cada grupo,

encontramos que; de los 38 pacientes con un VCM eritroide que alcanzaron un diferencial mayor a 5 fl posterior a iniciar el tratamiento 33 (86,4 %) pacientes alcanzaron respuesta parcial o enfermedad estable, 3 (7,89 %) respuesta completa y 2 (5,26 %) no respondieron (Figura

5). En el grupo donde el diferencial del VCM eritroide fue menor a 5 fl encontramos 11 (68,75 %) pacientes con respuesta parcial, 2 (12,50 %) en respuesta completa 3 (18,75 %) no respondieron (Figura 6).

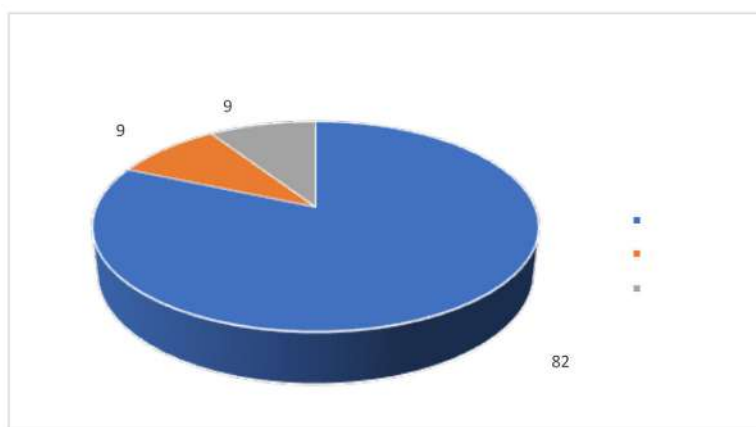


Figura 4. Distribución según la respuesta al tratamiento de los pacientes con Adenocarcinoma de pulmón tratados con Pemetrexed y macrocitos eritroide, que acudieron a la consulta de oncología. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

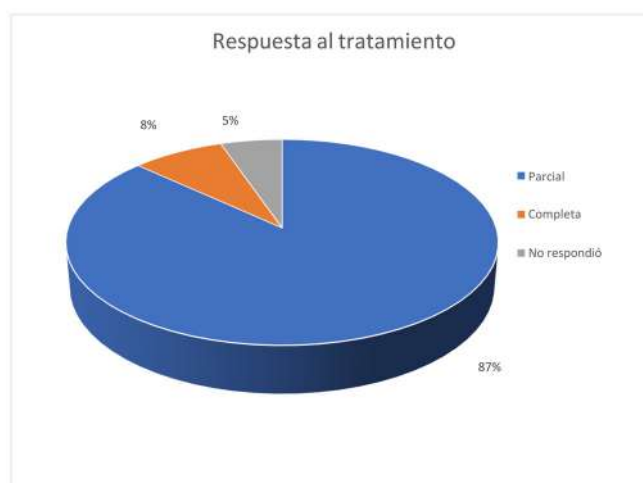


Figura 5. Distribución según la respuesta al tratamiento de los pacientes con Adenocarcinoma de pulmón tratados con Pemetrexed con un diferencial en el VCM eritroide pos tratamiento mayor a 5fl. Fuente: Instrumento de recolección de datos.



Figura 6. Distribución según la respuesta al tratamiento de los pacientes con Adenocarcinoma de pulmón tratados con Pemetrexed con un diferencial en el VCM eritroide post tratamiento menor a 5fl. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

De acuerdo a los datos obtenidos la tasa de control de enfermedad en los pacientes cuyo aumento de VCM es mayor a 5fl es de 95 % vs. 81 % en el grupo con VCM menor a 5fl; en cuanto a las tasas de no respuesta encontramos 5 % vs. 19 % respectivamente.

En cuanto a la SG, en el grupo cuya diferencia de VCM eritroide fue mayor a 5 fl el promedio fue

de 26 meses. En el grupo con un incremento de VCM eritroide menor a 5 fl la SG con un promedio de 24 meses. Para el grupo con diferencial de VCM eritroide mayor a 5 fl la sobrevida libre de progresión (SLP) con un promedio de 19 meses. En el grupo con VCM eritroide menor a 5 fl con un promedio de 14 meses. (Figura 7).

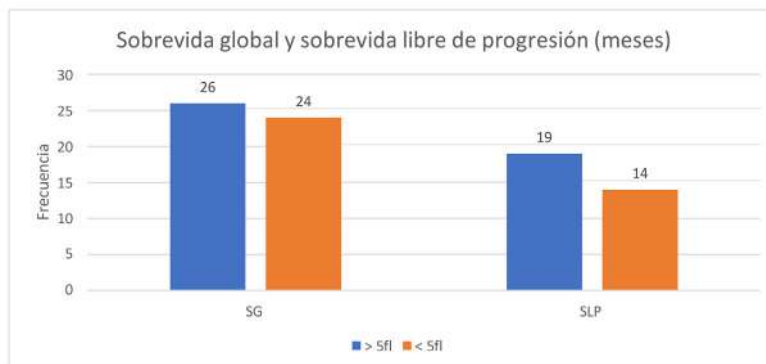


Figura 7. Distribución según la Sobrevida Global y Sobrevida Libre de progresión de los pacientes con Adenocarcinoma de pulmón tratados con Pemetrexed con un diferencial en el VCM eritroide mayor o menor a 5fl. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

En ambos grupos se correlacionaron las variables SG y SLP obteniéndose un valor de 0,80 en aquellos cuya diferencia del VCM eritroide fue mayor de 5 fl, mientras que en el otro grupo el valor de la correlación fue de 0,68 (Figura 8).

Para comparar si existe diferencia significativa entre las pruebas de SLP para el grupo que alcanzó una diferencia VCM >5fl y <5fl, se

realizó una prueba de normalidad en los datos, arrojando que no se distribuyen de forma normal, por lo que se procedió a realizar la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, obteniéndose como resultado que las pruebas de sobrevida libre de progresión para VCM >5fl y VCM <5fl no son significativamente diferente (P-valor=0,13) (Figura 9).



Figura 8. Correlación entre sobrevida global y sobrevida libre de progresión de pacientes con incremento de volumen corpuscular medio eritroide mayor a 5 fl desde el inicio de tratamiento de pacientes con Adenocarcinoma de pulmón tratados con Pemetrexed. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

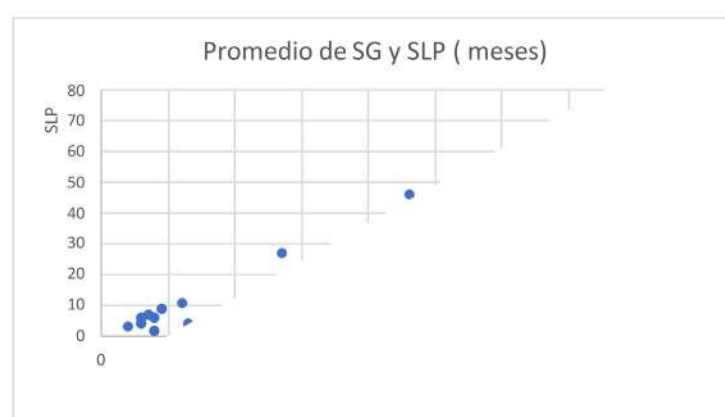


Figura 9. Correlación entre sobrevida global y sobrevida libre de progresión de pacientes con incremento de volumen corpuscular medio eritroide menor a 5 fl desde el inicio de tratamiento de pacientes con Adenocarcinoma de pulmón tratados con Pemetrexed. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

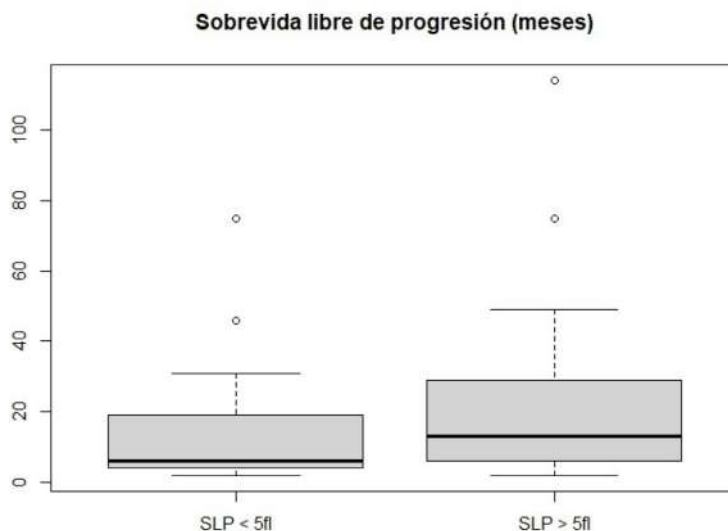


Figura 10. Correlación entre supervivencia libre de progresión y volumen corpuscular medio eritroide en pacientes con Adenocarcinoma de pulmón tratados con Pemetrexed. Fuente: Instrumento de recolección de datos.

DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón sigue considerándose de alta mortalidad, el 85 % de ellos son de CPNC, dividiéndose en tres subtipos histológicos: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células grandes ⁽¹⁾.

Una gran proporción de pacientes cursan con enfermedad localmente avanzada o metastásica ameritando el uso de terapia dirigida o específica, sin embargo, el uso de quimioterapia continúa siendo de importancia vital en estos pacientes. Los datos disponibles sugieren que varios regímenes basados en platino son igualmente eficaces.

Pemetrexed es estructuralmente similar a otros antifolatos como el metotrexato, pero a diferencia del metotrexato, que es principalmente un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, el Pemetrexed se dirige principalmente a la timidilato sintasa (TS), lo que le confiere

un espectro de actividad diferente, tiene un perfil farmacocinético favorable y su principal toxicidad ha sido la mielosupresión que se ha anulado con suplementos dietéticos de folato y vitamina B12 adicional ⁽⁷⁾.

Tradicionalmente, el subtipo histológico no condicionaba la elección de la quimioterapia. Sin embargo, datos recientes demuestran que la expresión de TS, el objetivo principal de Pemetrexed, varía según el subtipo histológico de CPNC. Algunos datos clínicos sugieren una respuesta diferencial a los tratamientos basados en Pemetrexed basados en la modificación del VCM eritroide ⁽⁸⁾.

Es por eso que en esta oportunidad evaluamos si el uso de Pemetrexed condiciona macrocitosis eritroide y si este a su vez puede considerarse un predictor de eficacia en pacientes con ADC de pulmón. Pudimos encontrar que, de los 136 casos revisados, todos modificaban VCM eritroide, pero solo 54 cumplieron criterios de inclusión.

De estos 54 pacientes el 70,3 % eran de sexo femenino, diferente a lo que encontramos en la literatura donde el predominio de los pacientes con ADC de pulmón que recibieron Pemetrexed en algunas de sus líneas de tratamiento eran de sexo masculino. Sebastiano y col., en un estudio italiano entre 2007 y 2012, Wang y col., entre 2012 y 2017 encontraron predominio de sexo masculino ^(4,6). En relación con la edad, el promedio fue de 67 años, similar a lo descrito por Sebastiano y col. ⁽⁴⁾ donde la edad promedio fue de 62 años y el rango de edad estuvo comprendido entre 36 y 83 años. En el estudio de Li y col. ⁽³⁾, la edad promedio fue 60 años, con rango de 37 a 76 años.

La enfermedad avanzada (St IV) continúa siendo la más frecuente al momento del diagnóstico, manteniéndose en porcentajes mayores al 70 %, lo que hace pertinente iniciar tratamiento basado en regímenes de quimioterapia, siendo esto frecuente también en nuestro estudio donde el 72 % de los pacientes se encontraban en St IV, similar a lo reportado en el resto de los estudios a nivel mundial ^(3,4,6).

Como agente de quimioterapia el Pemetrexed se ha utilizado en combinación con otras drogas como esquema de primera línea, en este estudio el 81,4 % de los pacientes lo usaron de primera línea, coincidiendo con lo reportado por Buti y col. ⁽⁴⁾ y Al-Saleh ⁽⁷⁾, concluyendo así que, comparado con otros regímenes terapéuticos, Pemetrexed es más efectivo para el tratamiento de ADC de pulmón.

En cuanto al VCM eritroide, este es un índice sanguíneo relativamente estable en personas sanas, que permite clasificar el tipo de anemia en los pacientes. Con la llegada de los recuentos sanguíneos automáticos, cada vez más se ha prestado atención a la importancia clínica de su aumento o disminución en la predicción de la progresión de la enfermedad y respuesta a distintos tratamientos ⁽⁵⁾.

Excepto para ser utilizado para ayudar en el diagnóstico de enfermedades hematológicas,

se ha reportado que el VCM eritroide es clínicamente asociado con enfermedades oncológicas no hematológicas como: tumores de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, pulmón, entre otros. Su aumento puede estar inducido por el esquema de tratamiento, prediciendo respuesta al mismo y la mayor durabilidad de la respuesta ⁽⁶⁾.

Encontramos que en pacientes con ADC de pulmón que fueron tratados con Pemetrexed, su VCM eritroide se incrementó durante la terapia, a pesar de todos estar pre medicados con ácido fólico y vitamina B12, encontrando un VCM máximo posterior al inicio de tratamiento de 107 fl, con un diferencial con respecto al inicio de tratamiento mayor a 5 fl. Siendo superior el valor de VCM encontrado en nuestro estudio que lo reportado en estudios similares donde evaluaron el VCM como predictor de sobrevida ⁽⁴⁾. El momento de alcanzar el VCM máximo posterior al inicio al tratamiento con Pemetrexed si fue similar al reportado en los estudios multicéntricos de alrededor de 2 meses desde el inicio de la terapia ^(3,4,6).

Una diferencia de MCV > 5 fl en el tratamiento con Pemetrexed parece estar correlacionada con una mejor respuesta al tratamiento, SLP y SG. Vélez y col. ⁽⁹⁾, informaron resultados similares en términos de aumento del MCV en una población similar (54 pacientes tratados con quimioterapia basada en Pemetrexed). Por su parte Buti y col. ⁽⁴⁾ tuvieron datos similares, pero en una población más grande.

La SLP fue mayor en ambos grupos al comparar con otros estudios, sin embargo, la tendencia es que en que en el grupo de pacientes donde el diferencial del VCM eritroide es mayor de 5 fl se mantenga la respuesta al tratamiento por más tiempo que en el grupo donde el diferencial es menor a 5 fl ^(3,4,6), resultado con el cual coincidimos, pudiendo así establecer mayor eficacia de Pemetrexed en cuanto a términos de SLP y SG aunque no haya sido estadísticamente significativo. Esto pudiese explicarse por un

incremento en el metabolismo del Pemetrexed y un mayor tiempo de exposición al fármaco en este grupo de pacientes.

El Pemetrexed se mantiene como tratamiento fundamental en pacientes con ADC de pulmón, aunque actualmente se cuentan con líneas de tratamientos más específicas; su mecanismo de acción contempla la vía de la MTHFR que genera macrocitosis eritroide, pudiendo inducir mayor incremento del VCM en pacientes con uso del medicamento y estar en relación con mejoría de su sobrevida.

La macrocitosis eritroide inducida por el uso de pemetrexed en paciente con ADC de pulmón tiende a mejorar respuesta al tratamiento.

En nuestro estudio, se demostró una mejor tasa de control de enfermedad, con respuesta global al tratamiento de 95 % en aquellos pacientes cuyo incremento en el volumen eritroide fue mayor posterior al inicio de la terapia; demostrando así su relación con una mayor eficacia.

Hubo tendencia a mejorar respuesta al tratamiento, expresado en SLP y SG más prolongadas.

En aquellos pacientes con incremento de VCM eritroide mayor a 5 fl la tendencia es a mejorar SG y SLP, aunque no alcanzó significancia estadística.

En Venezuela hasta la fecha no contamos con estudios similares, por lo que pudiese ser la base para caracterizar estos pacientes sospechar la presencia de polimorfismos de la MTHFR que conllevan a mayor sensibilidad a pemetrexed y por ende mejor eficacia.

Consideramos que ampliar el estudio y su seguimiento prospectivo mejorará los datos en términos de eficacia y seguimiento de los pacientes.

REFERENCIAS

1. de Jong D, Das JP, Hong Ma, Valiplackal JP, Prendergast C, Roa T, et al. Novel targets, novel treatments: The changing landscape of non-small cell lung cancer. *Cancer (Basell)*. 2023;15:2855. <https://doi.org/10.3390/cancers15102855>.
2. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: Current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res*. 2016;5(3):288-300.
3. Jianjie Li, Yujia Chi, Guang Cao, Jun Zhao, Tongtong An, Meina Wu, et al. Efficacy and safety of pemetrexed maintenance chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in a real-world setting. *J Thorac Dis*. 2021;13(3):1813-1821. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd-21-337>
4. Buti S, Bordi P, Tiseo M, Bria E, Sperduti I, Di Maio M, et al. Predictive role of erythrocyte macrocytosis during treatment with pemetrexed in advanced non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2015;88:319-324.
5. Chih-Hsin Yang J, Mok T, Han B, Orlando M, Puri T, Park K. A Review of regimens combining Pemetrexed with an epidermal growth factor receptor Tyrosine Kinase Inhibitor in the treatment of advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(1): 27-34.
6. Wang H, Zhang J. Clinical significance of mean corpuscular volume as a prognostic indicator of radiotherapy for locally advanced lung cancer: A retrospective cohort study. *J Thorac Dis* 2022;14(12):4916-4924. <https://dx.doi.org/10.21037/jtd-22-1684>
7. Al-Saleh K, Quinton C, Ellis PM. Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis. February 2012 *Curr Oncol*. 2012;19(1):e9-e15.
8. Velez M, Raez LE, Perez CA, Gomez JE, Mudad R, AM, et al. Abnormal elevation of erythrocyte mean corpuscular volume (MCV) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with maintenance pemetrexed-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012;30(Suppl 15):e17564-e17564.
9. Santos ES, Pérez CA, Gómez JE, Raez L. Increase in the erythrocyte mean corpuscular volume in non small lung cancer patients treat with pemetrexed - based chemotherapy. Disponible en: URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.1147

CARCINOMA PRIMARIO DE PERITONEO. UNA NEOPLASIA INFRECUENTE. A PROPÓSITO DE UN CASO

LUIS J. SOLÓRZANO, RAQUEL MENDOZA, WLADIMIR VILLEGAS, LORENA VILLARREAL
HOSPITAL VARGAS DE CARACAS, VENEZUELA.

Trabajo Ganador Premio “Dr. Gustavo Rojas Martínez 2024”

RESUMEN

CASO CLÍNICO: Se trata de paciente femenina de 71 años que presenta llenura posprandial síntomas de reflujo gastroesofágico asociado a dolor abdominal opresivo localizado en fosa iliaca izquierda de 6 meses de evolución, por lo que acude a facultativo evidenciando ascitis al ultrasonido y realizando paracentesis diagnóstica cuyo resultado de anatomía patológica resulta positivo para malignidad. La paciente es llevada a mesa operatoria para laparoscopia diagnóstica evidenciando carcinomatosis peritoneal extensa. La biopsia e inmunohistoquímica de las lesiones peritoneales reportan la presencia de neoplasia maligna con células epitelioideas invasivas; la expresión del marcador PAX8 y la total ausencia de marcadores mesoteliales en conjunto con los antecedentes plantean como principal diagnóstico el carcinoma seroso de bajo grado primario peritoneal. **DISCUSIÓN:** En presencia de carcinomatosis peritoneal extensa es fundamental considerar el carcinoma peritoneal primario dentro del rango de diagnósticos diferenciales ya que, como se analiza en esta investigación, el diagnóstico suele ser un reto para clínicos y quirúrgicos y el pronóstico suele ser mejor que el de otras entidades similares.

PALABRAS CLAVE: Adenocarcinoma, neoplasias, peritoneo, extraovárico.

SUMMARY

CLINICAL CASE: This is a 71-year-old female patient who presents with postprandial fullness and symptoms of gastroesophageal reflux associated with oppressive abdominal pain located in the left iliac fossa for 6 months of evolution, so she went to a doctor, showing ascites on ultrasound and performing diagnostic paracentesis. whose pathological anatomy result is positive for malignancy. The patient was taken to the operating table for diagnostic laparoscopy, revealing extensive peritoneal carcinomatosis. The biopsy and the immunohistochemistry of the peritoneal lesions report the presence of malignant neoplasia with invasive epithelioid cells; The expression of the PAX8 marker and the total absence of mesothelial markers together with the history suggest primary peritoneal low-grade serous carcinoma as the main diagnosis. **DISCUSSION:** In the presence of extensive peritoneal carcinomatosis, it is essential to consider primary peritoneal carcinoma within the range of differential diagnoses since, as analyzed in this research, the diagnosis is usually a challenge for clinicians and surgeons and the prognosis is usually better than that of other similar entities.

KEYWORDS: Adenocarcinoma, neoplasms, peritoneum, extraovarian.

Recibido: 14/10/2024 Revisado: 23/10/2024

Aceptado para publicación: 21/11/2024

Correspondencia: Luis Javier Solórzano Peña. E-mail:
ljsolorzanop@gmail.com. Tel: 0412.8037113.

Dirección: Hospital Vargas de Caracas

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

INTRODUCCIÓN

El carcinoma primario del peritoneo (CPP) es una entidad infrecuente definida como un adenocarcinoma (ADC) que afecta de manera difusa al peritoneo, respeta o solo invade superficialmente los ovarios y no coexiste con ningún otro tumor primario discernible⁽¹⁾. Fue referido por primera vez en la bibliografía por Swerdlow en 1959, denominándolo mesotelioma del peritoneo pélvico en una mujer de 27 años y en 1977 Kannerstein y col., establecen los criterios para diferenciarlo del mesotelioma maligno^(2,3).

Actualmente, se considera una entidad independiente y derivada del mesotelio extraovárico con potencial *mülleriano*, además de considerarse un diagnóstico de exclusión en ausencia de otros sitios primarios identificables y después de la evaluación quirúrgica y según evaluación del informe histológico para descartar la invasión ovárica^(1,3).

El tipo histológico predominante es el seroso, siendo morfológica, estructural y por inmunohistoquímica (IHQ) indistinguible del carcinoma seroso de ovario, compartiendo su curso clínico, tratamiento y respuesta; sin embargo, los estudios moleculares y epidemiológicos los concluyen como entidades distintas y que debe clasificarse individualmente de su contraparte ovárica⁽¹⁻³⁾.

Puede diagnosticarse erróneamente como cáncer de ovario epitelial (COE), pero deben considerarse los hallazgos que sugieran un diagnóstico de carcinoma primario de peritoneo clínico tales como: masa en el epiplón mayor, engrosamiento tumoral del peritoneo abdominal superior, mesenterio o peritoneo pélvico, engrosamiento de la pared intestinal, ascitis masiva, ovarios de morfología normal, elevación del Ca125 sérico y detección de células de ADC en ascitis y excluir un tumor primario en otra localización⁽⁴⁾.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente femenina de 71 años de edad con antecedente de salpingooforectomía izquierda en 2013 cuyo corte congelado reportó benigno y en biopsia definitiva concluido como tumor de los cordones sexuales del estroma: fibroma/tecoma, se completa histerectomía abdominal total y salpingooforectomía derecha con resultado negativo para malignidad, quien inicia enfermedad actual 6 meses previos a la consulta caracterizada por llenura posprandial y síntomas de reflujo gastroesofágico asociado a dolor abdominal opresivo localizado en fosa iliaca izquierda de leve a moderada intensidad, motivo por el cual acude a gastroenterólogo evidenciando ascitis al ultrasonido y realizando paracentesis con fines diagnósticos cuyo resultado de anatomía patológica dio resultado positivo para adenocarcinoma metastásico.

Al examen físico inicial ECOG 0, Karnofsky 100. Abdomen: globoso a expensas de ascitis, onda ascítica positiva, blando depresible, no doloroso a la palpación superficial ni profunda sin tumoraciones palpables; el resto del examen físico se encontraba sin alteraciones pertinentes.

Se solicita tomografía de tórax, abdomen y pelvis donde se evidencia abundante líquido libre en cavidad abdominal, sin embargo, no se visualizaban signos de carcinomatosis peritoneal ni retracción de la raíz del mesenterio. No se evidencian lesiones focales a nivel de páncreas, hígado o pulmón (Figura 1) (11/12/2023)

Los estudios endoscópicos y las biopsias dirigidas al antro gástrico y al recto no demostraron malignidad en el material examinado.

Se solicitaron marcadores tumorales de los cuales el Ca-125 se reportó >500 UI/L.

En vista de estos hallazgos se realiza laparoscopia diagnóstica el 19/02/2024 obteniendo como hallazgos:

Carcinomatosis peritoneal extensa en todos los cuadrantes abdominales con un IPC de 36 puntos (Figura 2).

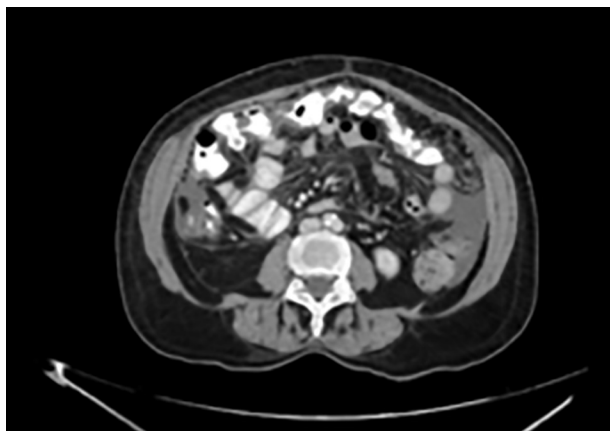


Figura 1. Corte axial de TC donde se evidencia líquido libre en cavidad abdominal sin otros signos imagenológicos de carcinomatosis.



Figura 2. Laparoscopia diagnóstica que demuestra extensión de la enfermedad peritoneal con IPC 36 puntos.

El reporte histológico definitivo concluye: presencia de neoplasia maligna con células epitelioideas invasivas dispuestas en patrones que forman túbulos, papilas y glándulas, células con atipia nuclear de leve a moderada sin pleomorfismo nuclear, índice mitótico bajo y sin necrosis. Considerar mesotelioma vs., carcinoma metastásico (Figura 3).

En vista de los hallazgos en el estudio de histológico se decide realizar marcadores de inmunohistoquímica siendo positivos para: CK7, PAX8 y negativo para Calretinina, D2-40 (podoplanina) y WT1 como marcadores del mesotelio. Estos hallazgos y en ausencia de otro tumor primario demostrable se concluye como: carcinoma seroso de bajo grado primario de peritoneo.

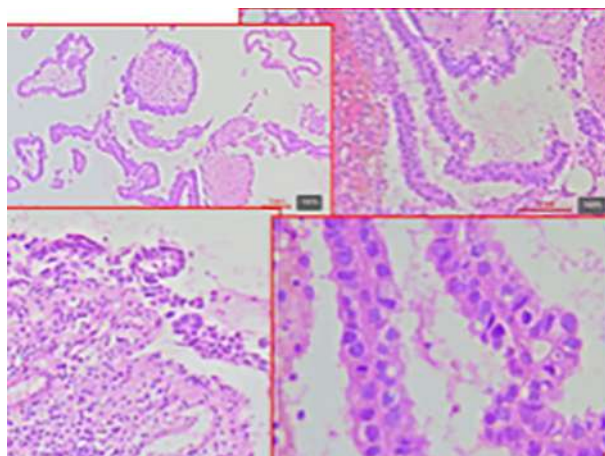


Figura 3. Microfotografía donde se evidencia formación de papilas revestidas por epitelio atípico con actividad mitótica.

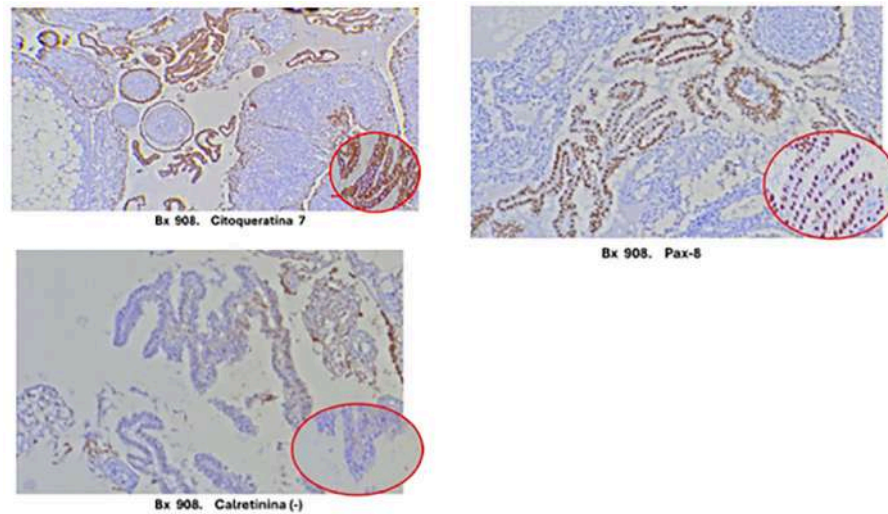


Figura 4. Microfotografías de tinción IHQ que muestra expresión citoplasmática positiva fuerte y difusa para CK7, positividad nuclear fuerte y difusa para PAX8 y Calretinina negativa.

El posoperatorio se desarrolló favorablemente y la paciente recibe quimioterapia a base de Paclitaxel y Carboplatino por 6 ciclos que ha cumplido a cabalidad sin presentar complicaciones asociadas a la misma hasta la fecha.

DISCUSIÓN

El peritoneo es una membrana serosa de origen mesodérmico formada por una sola capa células mesoteliales que descansan sobre una lámina basal⁽⁵⁾. El carcinoma primario de peritoneo, se encuentra en 7 % a 14 % de los supuestos casos de carcinoma primario seroso de ovario⁽¹⁾. Habitualmente es un carcinoma seroso de alto grado, cuya etiopatogenia se consideraba como un tumor multicéntrico que se desarrollaba a partir del peritoneo propiamente, sin embargo, en años recientes se ha formulado la hipótesis de su origen a partir de un carcinoma intraepitelial seroso en las fimbrias de las trompas

de Falopio, conocida como hipótesis STIC⁽⁴⁾, de la que además se plantea que la mutación de p53 con o sin BRCA1/BRCA2 impulsa su carcinogénesis⁽⁴⁾.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los tipos patológicos del carcinoma primario de peritoneo y el COE se catalogan de alto o bajo grado, siendo los de alto grado un 85 % a 90 % de los casos, asociados mutaciones en el p53^(5,6).

Asimismo, se han desarrollado clasificaciones histológicas de las diferentes neoplasias de origen primario de peritoneo, los tumores mesoteliales siendo subdivididos en: mesotelioma maligno, mesotelioma papilar bien diferenciado, mesotelioma multiquístico y el tumor adenomatoide del peritoneo⁽⁵⁾.

Para considerar la presencia del CPP, los criterios diagnósticos del Grupo de Oncología Ginecológica (GOG) son ampliamente utilizados: 1. Ambos ovarios deben estar ausentes, ser de tamaño normal o aumentados de tamaño por un proceso benigno. 2. La afectación tumoral

en sitios extra ováricos debe ser mayor que la de la superficie de cualquiera de los ovarios. 3. Microscópicamente los ovarios no deben estar afectados o exhibir sólo implantes serosos o corticales menores a 5 mm \times 5 mm. 4. Las características histológicas y citológicas del tumor deben ser predominantemente de tipo seroso. 5. El paciente no debe mostrar evidencia de otro cáncer primario que pueda explicar la afectación peritoneal ^(1,4).

Se debe destacar que, aunque el mesotelioma maligno de peritoneo (MMP), CPP y el CPS del ovario son entidades histológicas homogéneas; el mesotelioma maligno de peritoneo es resistente al tratamiento en comparación con sus análogos, por lo que su diagnóstico mediante inmunohistoquímica y biología molecular es determinante ⁽⁶⁾.

La calretinina, podoplanina y D2-40 son los marcadores más categóricos para propósitos diagnósticos de mesotelioma ⁽⁶⁾. En este mismo orden de ideas, la expresión de receptores estrogénicos en el CPP y carcinoma seroso papilar del ovario, pero no así en el mesotelioma maligno de peritoneo, es conveniente para el diagnóstico diferencial ⁽⁶⁾.

Por otra parte, los tumores serosos *borderline* y los carcinomas serosos de bajo grado, muestran expresión inmunohistoquímica (tinción nuclear) para PAX8, WT1, ER y PR ⁽⁷⁾.

A diferencia de los carcinomas serosos de alto grado, que exhiben una expresión aberrante de p53 (ya sea tinción fuerte y difusa en células tumorales o ausencia total de tinción), los de bajo grado, presentan casi universalmente un patrón de expresión de p53 de tipo salvaje (tinción heterogénea de células tumorales). Por lo que la inmunohistoquímica de p53 es a menudo un complemento útil para distinguir entre ambos ⁽⁷⁾.

Basados en el principio terapéutico de que el CPP es similar al del COE, se considera que la cirugía y la quimioterapia son el régimen de tratamiento principal, siendo el punto cimental el grado de cito reducción, la peritonectomía y

la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica o *HIPEC* por sus siglas en inglés ⁽⁶⁾. Los pacientes con carcinoma seroso de bajo grado avanzado deben someterse a una estadificación quirúrgica completa e intento de resección óptima, bien sea mediante un abordaje abierto o de mínima invasión. Aquellos estadificados de II a IV, se recomiendan 6 ciclos de quimioterapia adyuvante con esquema carboplatino/paclitaxel, considerando la terapia endocrina a posteriori con un inhibidor de la aromatasas, principalmente letrozol ⁽⁸⁾.

Las diferencias epidemiológicas entre el CPP y el COE, sugieren que las pacientes suelen ser mayores (edad promedio entre 55 y 65 años), posmenopáusicas y que han registrado menarquía más tardía ⁽⁸⁾, cuya tasa de incidencia es de 6,78 por millón de personas ^(9,10), siendo más alta entre las poblaciones caucásicas.

Los pacientes con carcinoma seroso peritoneal primario se estadifican clínicamente utilizando las mismas pautas para aquellos con carcinoma seroso primario de ovario ⁽⁹⁾, sin embargo, estas pacientes tienen una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global significativamente mejores que las pacientes con carcinoma seroso de bajo grado del ovario ⁽⁷⁾.

El cáncer peritoneal primario generalmente se presenta como una enfermedad en estadio IV avanzado, con una tasa de supervivencia que oscila entre 11 y 17 meses ⁽¹⁰⁾.

En presencia de carcinomatosis peritoneal extensa es fundamental considerar esta patología dentro del rango de diagnósticos diferenciales ya que, como hemos analizado en esta investigación el diagnóstico suele ser un desafío para los especialistas en oncología y el pronóstico suele ser mejor que los de otras entidades similares.

REFERENCIAS

1. Alberti N, Serrano-Egea A, García-García E, Ballestín C, Pérez-Barrios A, López-Ríos F, et al. Primary papillary serous carcinoma of the peritoneum: Report

- of a case with diagnosis by fine needle aspiration and immunocytochemistry. *Acta Cytol.* 2007;51(2):203-206.
2. Puig F, Echavarren V, Ríos MJ, Crespo R, Castillo JM, Lanzón R. Carcinoma papilar seroso peritoneal primario. Presentación de 12 casos. *Progr Obstet Ginecol.* 2005;48(12) 567-573.
 3. Nicolas G, Kfoury T, Fawaz H, Issa M. Extraovarian primary peritoneal carcinomatosis: A case report. *Am J Case Rep.* 2017;18:714-718.
 4. Komiyama S, Nishijima Y, Kondo H, Nomura H, Yamaguchi S, Futagami M, et al. Multicenter clinicopathological study of high-grade serous carcinoma presenting as primary peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(4):657-665.
 5. Quadrelli M, Kucharczyk M. Neoplasias peritoneales primarias: diagnóstico diferencial a través de las imágenes. 2022. [Consultado el 26/06/2024] Disponible en: URL: https://www.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/servicios_attachs/_Tumores%20de%20origen%20peritoneal.pdf
 6. Togo Peraza JM, Gómez Pinto JI, Togo Osuna LR, Montoya Romero J. Carcinoma primario de peritoneo. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Ginecol Obstet Mex.* 2014;82(5):344-349.
 7. Grisham RN, Chui MH. Advancements in low-grade serous carcinoma of the ovary and peritoneum. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(11):1549-1555.
 8. Lee S, Nelson G, Duan Q, Magliocco AM, Duggan MA. Precursor lesions and prognostic factors in primary peritoneal serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2013;32(6):547-555.
 9. Bakkar R, Gershenson D, Fox P, Vu K, Zenali M, Silva E. Stage IIIC ovarian/peritoneal serous carcinoma: A heterogeneous group of patients with different prognoses. *Int J Gynecol Pathol.* 2014;33(3):302-308.
 10. Anwar A, Kasi A. Peritoneal Cancer. 2024. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Disponible en: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965809/> [consultado el 03 de julio de 2024]

CONDROBLASTOMA DE PARED COSTAL FENÓMENO NEOPLÁSICO RARO. REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

JUAN CARLOS ARAUJO-CUAURO, MILAGROS SÁNCHEZ DE ROSALES.

UNIDAD DE CIRUGÍA DE TÓRAX, HOSPITAL "DR. ADOLFO PONS", UNIVERSIDAD DEL ZULIA, MARACAIBO, VENEZUELA.

RESUMEN

El condroblastoma es un tumor óseo benigno poco común que surge típicamente en la epífisis. En la literatura se han informado pocos casos de condroblastoma de costilla. **CASO CLÍNICO:** Describimos caso de un paciente masculino de 46 años con condroblastoma localizado en la 7^a costilla anterior izquierda. La tomografía computarizada de alta resolución demostró un tumor en la 7^a costilla costal, una lesión ovalada bien definida de 110 mm x 100 mm x 59 mm de diámetros transverso y anteroposterior, con un área de destrucción ósea lítica, sin evidencia de extensión al tejido blando adyacente. Aunque los condroblastomas costales son neoplasias muy poco frecuentes, deben incluirse en el diagnóstico diferencial cuando se encuentran con una masa costal agresiva y debe realizarse una confirmación histológica. Se realizó biopsia con aguja gruesa 14 G de la lesión tumoral. El examen patológico e inmunohistoquímico hizo el diagnóstico de condroblastoma. Se realizó una revisión sistemática de la literatura donde se evidenció que el condroblastoma puede afectar a personas de todas las edades, pero es más común en niños y adultos jóvenes. A pesar de no haberse operado el paciente, la resección quirúrgica constituye el tratamiento de elección. **CONCLUSIÓN:** Los condroblastomas costales son muy raros y parecen ser agresivos en los hallazgos de imagen; con extensión de tejidos blandos, borde esclerótico delgado y destrucción ósea.

PALABRAS CLAVE: Costilla, condroblastoma, tumor óseo, biopsia, tomografía.

SUMMARY

The chondroblastoma is a rare benign bone tumor that typically arises in the epiphysis. Few cases of rib chondroblastoma have been reported in the literature. **CLINICAL CASE:** We describe a case of a 46-year-old male patient with chondroblastoma located in the left anterior 7th rib. The high-resolution computed tomography demonstrated a tumor in the 7th costal rib, a well-defined oval lesion measuring 110 mm x 100 mm x 59 mm in the transverse and the anteroposterior diameters, with an area of lytic bone destruction, with no evidence of tissue extension adjacent soft tissue. Although the costal chondroblastoma are very rare neoplasms, they should be included in the differential diagnosis when they are found with an aggressive costal mass and the histological confirmation should be performed. The biopsy was performed with a 14 G core needle of the tumor lesion. The pathological and immunohistochemical examination made the diagnosis of chondroblastoma. A systematic review of the literature was carried out which showed that the chondroblastoma can affect people of all ages, but it is more common in children and young adults. Despite the patient not having had surgery, the surgical resection is the treatment of choice. **CONCLUSION:** The costal chondroblastomas are very rare and appear to be aggressive on imaging findings; with soft tissue extension, thin sclerotic border and the bone destruction.

KEYWORDS: Rib, chondroblastoma, bone tumor, biopsy, tomography.

Recibido: 12/10/2024 Revisado: 22/11/2024

Aceptado para publicación: 30/11/2024

Correspondencia: Dr. Juan C Araujo-Cuauro. Dr. Adolfo Pons IVSS. Av. Paul Moreno antigua Av. Fuerzas Armadas Sector Canchancha. Apartado postal 4001. Maracaibo-Venezuela. Tel: +584146119640. E-mail: jcaraujoc_65@hotmail.com.

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

INTRODUCCIÓN

La descripción y clasificación de las lesiones de pared costal se fundamenta en el origen del tumor y en sus elementos tisulares.

Se catalogan en tumores óseos malignos y benignos, y tumores de tejidos blandos dentro de los que están insertados los tumores adipocíticos, vasculares, miofibroblásticos y fibroblásticos, tumores de la vaina de los nervios periféricos y lesiones cutáneas. La mayoría de los tumores primarios benignos de la pared torácica se origina del tejido óseo o cartilaginoso, son un grupo heterogéneo de neoplasias.

Son tumores raros, con una incidencia < 2 % de la población y representan el 5 % aproximadamente de todas las neoplasias torácicas. Los tumores benignos más comunes incluyen los osteocondromas, condromas, displasia fibrosa y tumores desmoides. Los tumores malignos más comunes incluyen los sarcomas de tejidos blandos, condrosarcomas y la familia de tumores de sarcomas de Ewing. Aproximadamente 50 % al 80 % de los tumores de la pared torácica son malignos, en donde esos tumores malignos, aproximadamente el 55 % se origina del hueso y cartílago y el 45 % del tejido blando ⁽¹⁾.

Los tumores formadores de cartílago son los tumores primarios más comunes, se caracterizan por su comportamiento excepcional y su crecimiento impreciso, ya que pueden tener muy buena apariencia, pero mal desenlace, asimismo, son de muy intrincado diagnóstico. Se clasifican en únicos (o solitarios) y múltiples. Entre los últimos se cuentan la osteocondromatosis y la endondromatosis. En cuanto a los tumores solitarios hay cuatro variedades: a. El osteocondroma, que es el más frecuente. b. El condroma, también frecuente. c. El condroblastoma, que es más raro y también se puede mencionar con apellidos (condroblastoma

benigno, epifisiario, entre otros). d. El cuarto tumor aparece en 70 % de la literatura como fibroma condromixoide y en 30 %, como condroma fibromixoide, pero corresponden a la misma entidad ⁽²⁾.

El condroblastoma también denominado tumor de Codman, es una neoplasia ósea, poco frecuente, que constituye menos del 2 % de todos los tumores esqueléticos primarios. Es un tumor óseo benigno infrecuente que representa el 1 %-2 % de todos los tumores óseos primarios, de progresión gradual y parcialmente poco agresivo, con capacidad de recurrencia localmente y dar metástasis. Compromete especialmente a las regiones epifisiarias de los huesos largos, sin embargo, existen otras localizaciones menos frecuentes donde pueden estar presentes en 10 % a 20 % de todos los casos que incluyen: huesos de la mano y del pie, vértebras, huesos planos como parrilla costal, pelvis y escápula, este compromiso es más frecuente en pacientes mayores.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo define como un “tumor benigno relativamente inusual, caracterizado por un tejido muy celular y relativamente indiferenciado constituido por células redondeadas o poligonales semejantes a los condroblastos y de bordes netos por células gigantes multinucleadas de tipo osteoclasto aisladas o en grupos ⁽³⁾.

El condroblastoma es una neoplasia cartilaginosa poco común ya que representa únicamente el 0,5 % al 1 % de los tumores óseos primarios sometidos a biopsia y el 9 % de todos los tumores óseos benignos. Este es más frecuente en el sexo masculino de cualquier edad. Acontece en la gran mayoría de los casos en el sexo masculino (2 a 3/1) y, por lo general, se identifica entre los 10 y los 20 años de edad. Se trata de una neoplasia propia de individuos jóvenes, excepcionalmente observada en la primera infancia o después de los treinta años. Usualmente este es una masa localizada, benigna

con bordes bien definidos y con respuesta favorable al tratamiento quirúrgico, sin embargo, en 10 % de los pacientes el tumor es recurrente y en 3,3 % de los casos se observa como maligno y agresivo, terminando en metástasis ⁽⁴⁾.

Las manifestaciones clínicas significativas de un condroblastoma no son específicas de esta lesión, el dolor y el aumento de volumen son los síntomas principales en el 80 %-90 % de los casos puede ser de tipo mecánico, inflamatorio o mixto. La aparición de los síntomas, como ocurrió en este paciente, es de comienzo insidioso, se aprecia primeramente dolor en la región afectada, vespertino, el cual aumenta paulatinamente con el cursar de los meses, y se acompaña de inflamación. Al realizar el examen físico se confirma el aumento de volumen de la zona en forma de masa localizada en la pared anterior a nivel de hemitórax izquierdo ⁽⁵⁾.

Desde la perspectiva de los estudios de imágenes radiológicas se manifiesta como una lesión osteolítica, excéntrica, epifisaria, muy semejante al tumor de células gigantes. Lo que los diferencia es la presencia y existencia de cartílago que habitualmente se presenta con una periferia esclerótica, cuya ausencia puede aumentar la duda, más aún si se trata de una localización infrecuente, como lo es el cartílago costal. Es por esto por lo que la localización y la edad son muy significativos para el diagnóstico; no se debe considerar que se está en presencia de un tumor de células gigantes antes de los veinte años. En una radiografía simple se puede evidenciar un área de osteolisis redondeada u ovalada y bien delimitada que puede extenderse hasta la articulación contigua.

La tomografía computada (TC) es útil en la demostración de la densidad del tejido, las calcificaciones sutiles, la magnitud de la afectación de la epífisis, y a menudo y más importante en la situación de la lesión respecto al cartílago articular y epifisario ^(6,7).

Esta neoformación ósea es dificultosamente diferenciable de otras neoplasias de origen cartilaginosa, lo que puede generar en desaciertos diagnósticos y a la ejecución de procedimiento o métodos terapéuticos inadecuados si se tiene en cuenta su semejanza con varios tipos de tumores malignos; principalmente si se trata de la forma agresiva dentro de las variantes del condroblastoma. En histología, las principales dificultades diagnósticas pueden presentarse con el fibroma condromixoide o con el osteosarcoma similar al condroblastoma y con algunos tumores de células gigantes. En los adultos, el diagnóstico diferencial del condroblastoma se propone y/o se sugiere sobre todo con el condrosarcoma de células claras, de pronóstico mucho más grave. En los estudios de imágenes como la radiografía simple, tomografía computada e incluso en la resonancia magnética, la apariencia del uno y el otro como lesión puede ser parecido; sólo será posible distinguirlas mediante el análisis histológico e inmunohistoquímico ⁽⁸⁻¹¹⁾.

El tratamiento tradicional para este tipo de lesiones será siempre el quirúrgico, el cual consiste generalmente en el raspado (legrado óseo) seguido de relleno y acompañado de crioterapia para evitar la reaparición del tumor. Como la mayoría de los tumores óseos benignos, el condroblastoma evoluciona lentamente, con un crecimiento local progresivo. No obstante, se han reportados casos de condroblastomas más agresivos, de evolución local rápida y destructiva que podían producir metástasis pulmonares, pero esta concepción en realidad de condroblastoma agresivo es discutida aún en las publicaciones actuales de hoy día ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

El objetivo de esta investigación es describir la presentación clínica y las características radiológicas de un caso poco frecuente de condroblastoma costal, este estudio informa de un caso que afectaba a la 7ª costilla anterior. Un hombre de 46 años presentó dolor torácico en

hemitórax izquierdo y entumecimiento. La TC reveló infiltración tumoral de la séptima costilla.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 46 años, sin antecedentes médicos patológicos, traumático ni personales previos de interés, cuyo motivo de consulta es aumento de volumen en hemitórax izquierdo, tipo masa sólida visible en el tercio superior de hemitórax izquierdo, quien refiere inicio de enfermedad actual hace ocho meses de evolución, con aumento de volumen progresivo, acompañado de dolor de leve a moderada intensidad sin irradiación, por lo que acude a facultativo quien solicita estudios de imágenes radiografía y TC de tórax. La piel suprayacente era normal sin déficit sensitivo.

A la exploración física se aprecia y se palpaba una masa prominente aproximadamente de unos 13 cm x 11 cm x 9 cm de consistencia

dura, no adherida a planos profundos y sin signos inflamatorios cutáneos, localizada en la pared costal anterolateral del tercio superior del hemitórax izquierdo derecho, resto del examen normal. Resultados de la analítica de laboratorio realizada, incluidos marcadores tumorales (Alfafetoproteína, Ca 125, Ca 19-9 y CEA), hemograma completo y sedimentación globular (ESR) estaban dentro del valor normal.

La radiografía simple mostró un defecto lítico bien definido, de 70 mm en la VII costilla izquierda. La TC de alta resolución demuestra un área de destrucción ósea lítica extensa, que mide 110 mm x 100 mm x 59 mm de diámetros transverso y anteroposterior, con destrucción de la cortical. Los márgenes estaban delineados con alguna matriz osificante (Figura 1). Sin evidencia de extensión al tejido blando adyacente. Con alta sospecha de una lesión ósea-cartilaginosa benigna, como un condroma.

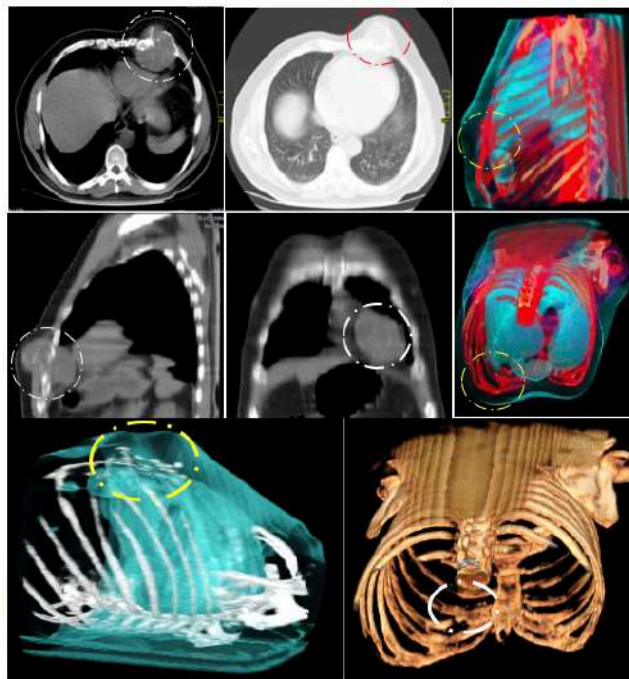


Figura 1. TC tórax que muestra una lesión ovalada (círculo) con destrucción ósea lítica de la cortical de la VII (110 mm x 100 mm x 59 mm de tamaño). Los márgenes estaban mal delineados con alguna matriz osificante sin evidencia de extensión al tejido blando adyacente. Cortes axial, coronal y sagital. Reconstrucción 3D. TC.

Examen macroscópico: constituido por tres (3) fragmentos tisulares alargados de tejido que miden en conjunto 0,5 cm x 0,3 cm, blancos grisáceos. Secciones biópsicas permiten evidenciar lesión compuesta por condroblasto redondos o poliédricos, con núcleos ovalados,

algunos hiperlobulado con surcos, con citoplasma eosinofílico sin figuras mitóticas con elementos fusiforme y degeneración mixoide. Diagnóstico: compatibles con condroblastoma de pared costal (Figura 2).

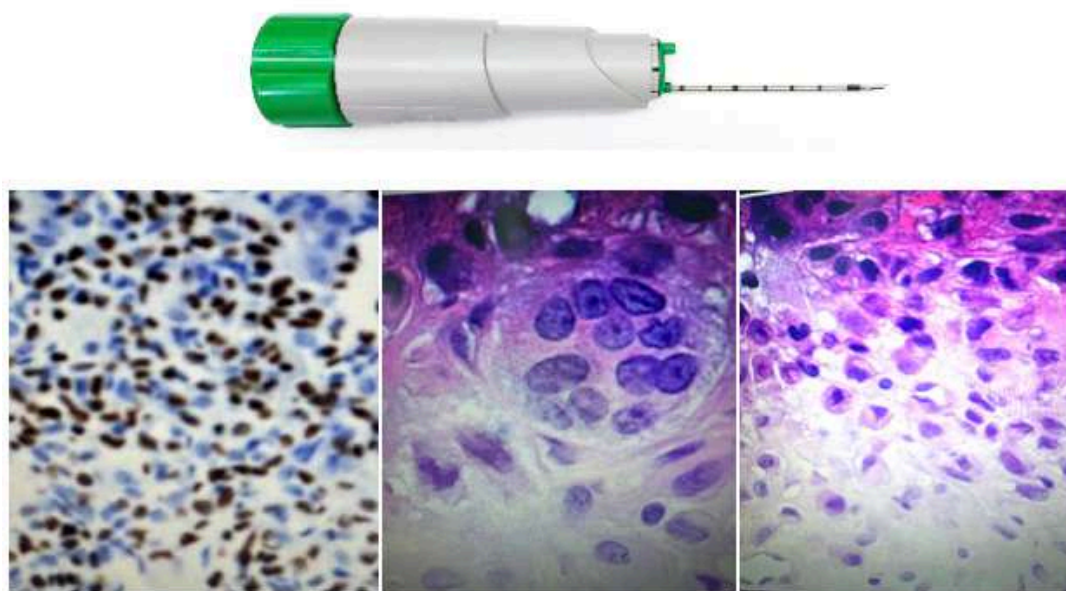


Figura 2. Dispositivo automático no reutilizable para biopsia. (BARD-MONOPTY®).14 GAUGE Corte histológico se evidencia neoplasia hamartoma vs. lipoma pulmonar, no se descartó malignidad. Microfotografía Corte histológico se evidencia lesión compuesta por condroblasto redondos o poliédricos, con núcleos ovalados, algunos hiperlobulado con surcos, con citoplasma eosinofílico sin figuras mitóticas con elementos fusiforme y degeneración mixoide.

En vista de los resultados de histopatología se le sugirió la resección de la lesión con reconstrucción de la pared costal, pero el paciente se negó a someterse a la intervención quirúrgica perdiéndose de la consulta.

DISCUSIÓN

El condroblastoma es una neoplasia benigna poco frecuente del cartílago que se origina del esqueleto apendicular en la gran mayoría de los

casos (80 %). El condroblastoma de los arcos costales es una afección aún más rara. Aunque los condroblastomas costales son neoplasias muy poco frecuentes, deben incluirse en el diagnóstico diferencial cuando se encuentran con una masa costal osteolítica infiltrativa y agresiva, por lo que, en tales condiciones es necesaria la confirmación histológica.

En la mayoría de los pacientes del sexo masculino que tienen entre 10 y 25 años los condroblastomas protagonizan aproximadamente del 1 % al 2 % de todas las neoplasias óseas al momento de su diagnóstico. En nuestro caso, la edad en el momento del diagnóstico era 46 años, una edad muy exigua frecuente. Asimismo, no se perciben agentes de riesgo ni patogénesis del condroblastoma. Por lo general, el condroblastoma afecta un solo hueso, pero puede afectar dos partes anatómicas diferentes, suele ser una lesión bien circunscrita, redonda u ovalada en la radiografía simple. La TC puede mostrar mineralización de la matriz, erosión cortical y extensión de tejidos blandos como sucedió en nuestro caso. El dolor es el síntoma más común, generalmente presente durante menos de 1 año ⁽¹⁵⁾.

Aunque los condroblastomas costales son neoplasias muy poco frecuentes, deben incluirse en el diagnóstico diferencial cuando se encuentran con una masa costal agresiva y debe realizarse una confirmación histológica. Las lesiones por condroblastoma afectan en un más del 75 % aproximadamente a los huesos largos; el síntoma más común es el dolor, por lo general se presente al menos por un año, igualmente se puede presentar en un 20 % de los casos edema de los tejidos blandos apreciándose como una masa. En los condroblastomas de gran tamaño, puede extender hacia la metáfisis o destrucción cortical con la formación de hueso nuevo perióstico ^(16,17).

En los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos lo característico es la existencia de condroblastos y estroma condromixoide

acordonando a la célula neoplásica. Las células específicas son uniformes, redondas a poligonales con bordes citoplasmáticos bien definidos, con citoplasma principalmente claro. En ocasiones hay un surco nuclear o pequeños nucléolos. Casi constantemente hay células gigantes de tipo osteoclastos dispuestas casualmente. El área variable de depósito de material condroide acompaña al condroblasto. En el patrón inmunohistoquímico se observa con mayor frecuencia una reactividad de las células neoplásicas para la proteína S-100, la vimentina y la citoqueratina ^(18,19).

El tratamiento consiste generalmente en curetaje de la lesión, con o sin injerto óseo, siendo necesaria la resección en bloque en pocos casos ⁽¹⁹⁾. El condroblastoma es un tumor óseo raro, localmente benigno pero agresivo. Pero el condroblastoma de costilla es especialmente raro. Debido a su rareza, no existen pautas de tratamiento definitivas o estándar. Aunque el condroblastoma benigno es un tumor infrecuente, es importante conocer sus características clínicas y radiológicas para su diagnóstico y tratamiento precoz.

Este artículo de investigación describe el caso de un paciente masculino de 46 años que presentó un condroblastoma de localización en el 7^{mo} arco anterior izquierdo por ser un fenómeno especialmente raro, asimismo, se revisó y se actualizó la literatura existente.

El condroblastoma es un tipo de tumor benigno no canceroso poco frecuente que produce cartílago y que a menudo aparece en los extremos de los huesos largos. En la literatura se han informado pocos casos de condroblastoma de costilla. Este afecta con mayor frecuencia a niños adolescentes y hombres jóvenes lo que resalta en nuestro caso es la edad del paciente.

Los condroblastomas tienen características radiológicas e histopatológicas distintivas, y pese a su comportamiento biológico benigno, pueden causar una alta morbilidad para los pacientes,

debido a su localización y a su tratamiento exclusivamente quirúrgico.

Aunque generalmente se considera una entidad benigna, el condroblastoma manifiesta un tipo de comportamiento intermedio, dada su capacidad de reaparecer localmente y, raramente, de hacer metástasis.

Finalmente podemos concluir que los condroblastomas costales son muy raros y parecen ser agresivos en los hallazgos de imagen; con extensión de tejidos blandos, borde esclerótico delgado y destrucción ósea.

Declaración sobre aspectos éticos. Por involucrar aspectos bioéticos, la investigación cumplió con los principios éticos-bioéticos, se llevó a cabo atento a los reparos ético-morales, e igualmente bajo el enfoque de las normativas vigentes (requisitos de las *Good Clinical Practices–GCP-*, y la adhesión a principios éticos-bioéticos con origen en la Declaración de Helsinki y la ley habeas data). Se le explicó las implicaciones y el propósito de la investigación. Para su realización, se diligenció el consentimiento informado por parte de la paciente mediante el cual se brindó toda la información acerca de los riesgos y los beneficios, así como el anonimato. La paciente tuvo plena autonomía para aceptar o rechazar la investigación. El caso fue aprobado por el comité de bioética.

Responsabilidades éticas, protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales. **Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de la paciente. **Derecho a la privacidad.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de la paciente. **Conflicto de intereses.** Durante la realización de este artículo, ninguno de los autores tuvo vinculación con alguna actividad

que pudiera implicar conflictos de intereses. **Financiación.** No se recibieron recursos de ninguna entidad nacional o internacional o vinculación con alguna actividad que pudiera implicar conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Herrera-Rodríguez M, Miranda-Chavarría J. Tumores cortados torácica. Acta med. costarricense [Internet]. Marzo de 2003;45(Suplemento 1):33-34. Disponible en: URL: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022003000500005&lng=en.
2. Focaccia M, Gambarotti M, Hakim R, Paioli A, Cesari M, Spazzoli B, et al. Chondroblastoma's lung metastases treated with denosumab in pediatric patient. Cancer Res Treat. 2021;53(1):279-282.
3. Hernández E, Barrios N, Rodas J, Claverie-Martínez G, Rodas-Pernillo O. Chondroblastoma del hueso calcáneo: un caso inusual. Rev Méd. (Col Méd Cir Guatem). 2022;161(3):312-314. Disponible en: URL: <https://www.revistamedicagt.org/index.php/RevMedGuatemala/article/view/517/888>
4. Lang Y, Yu Q, Liu Y, Yang L. Chondroblastoma of the patella with pathological fracture in an adolescent: A case report. World J Surg Oncol. 2019;17(1):218.
5. Long L, Li Z, Tang Y. Chondroblastoma in the sphenoid sinus. Ear Nose Throat J. 2021;100(10-Suppl):1139S-1140.
6. Rizo Fiallo Y, Tamayo Figueroa A, Morales A, Ismael A. Chondroblastoma de tercio proximal de húmero derecho. Rev Cub Ortop Traumatol. 2021;35(3):e263. Disponible en: URL: <https://revortopedia.sld.cu/index.php/revortopedia/article/view/263/294>
7. Oyanedel QR, García BC, Villanueva AE, Otero J, Solar GA, Rojas CR, et al. Estudio radiológico simple en el diagnóstico de condroblastoma epifisiario benigno: correlación anatómico-radiológica. Rev Chil Radiol. [revista en la Internet]. 2007;13(4):185-190. Disponible en: URL:
8. Ferreres-Claramunt Á, Lázaro L. Chondroblastomas del carpo: caso clínico y revisión de la literatura. Disponible en: URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0038-1667321.pdf>

9. Jundt G, Baumhoer D. Chondroblastoma. *Pathologie*. 2018;39(2):132-138.
10. Hmada YA, Bernieh A, Morris RW, Lewin J, Allen T. Chondroblastoma-like osteosarcoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144:15-17.
11. Rekhi B, Ghate S, Shah A, Ramadwar M, Gulia A. Immunohistochemical analysis of 36 cases of chondroblastomas: A single institutional experience. *Ann Diagn Pathol*. 2020;44:151440.
12. Xiong Y, Lang Y, Yu Z, Liu H, Fang X, Tu C, et al. The effects of surgical treatment with chondroblastoma in children and adolescents in open epiphyseal plate of long bones. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):14.
13. Chen W, DiFrancesco LM. Chondroblastoma. An Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141:867-871.
14. Cortés RR, Lezama VP, Lugo B, Fuentes V. Chondroblastoma benigno. Manejo quirúrgico con endoprótesis tumoral tibial no convencional RC-9. *Arch Inv Mat Inf*. 2019;10(2):43-49.
15. Venkatasamy A, Chenard M, Massard G, Steib J, Bierry G. Chondroblastoma of the thoracic spine: A rare location: A case report with radiologic-pathologic correlation. *Skeletal Radiol*. 2017;46(3):367-372.
16. Brandolini J, Bertolaccini L, Pardolesi A, Salvi M, Valli M, Solli P. Chondroblastoma of the rib in a 47-year-old man: A case report with a systematic review of literature. *J Thorac Dis*. 2017;9(10):E907-E11.
17. Wu Y, Guan J, Kai Z, Huiguo C, Wu W, Zhang J. Rare chondroblastoma of the 6th left rib, video-assisted thoracoscopy resected: One case report and literature review. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16(1):192.
18. Wu CT, Chen ACY, Wang CJ, Wang CW, Fu CJ, Wong YC. Chondroblastoma of the triquetrum. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(04):278-280.
19. Clapper AT, DeYoung BR. Chondroblastoma of the femoral diaphysis: Report of a rare phenomenon and review of literature. *Hum Pathol*. 2007;38(5):803-806.

¿ESTÁ GANANDO TERRENO LA NEOADYUVANCIA ENDOCRINA EN CÁNCER DE MAMA?

ANA CECILIA CONTRERAS CASTILLO, NINO FERRI NICASSIO.

ONCOLOGÍA MÉDICA, CIRUGÍA ONCOLÓGICA, VALENCIA, ESTADO CARABOBO.

RESUMEN

OBJETIVO: Neoadyuvancia con quimioterapia en cáncer de mama ha demostrado su eficacia y seguridad especialmente en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, enfermedad triple negativo y, algunos casos de tumores con receptor hormonal positivo HER2 negativo que se habrían considerado de alto riesgo. El subgrupo receptor hormonal positivo y HER2 negativo tiene menor probabilidad de respuesta a quimioterapia neoadyuvante comparado con otros subtipos biológicos. Desde hace una década hemos observado un incremento en la estrategia de terapia preoperatoria sin quimioterapia para cáncer de mama RH+ y HER2 negativo. **MÉTODO:** Revisamos literatura, conscientes que no disponemos de biomarcadores predictivos que indiquen si deberíamos continuar la neoadyuvancia endocrina, seguir quimioterapia o incluir inhibidores de CDK 4/6, inmunoterapia u otras terapias dirigidas a blancos específicos. Aportamos información sobre la cirugía después de neoadyuvancia endocrina y la diferencia entre la respuesta completa patológica tras terapia endocrina, comparada con la obtenida después de quimioterapia preoperatoria. **CONCLUSIÓN:** Por ahora, la evaluación clínica, radiológica, el Ki67 han mostrado resultados consistentes para decidir si continúa o no con el tratamiento. El índice de pronóstico endocrino preoperatorio y las plataformas genómicas han aportado datos interesantes incluso en pacientes con axila positiva. La conducta ideal para posmenopáusicas con cáncer de mama RH+ y HER2 negativo sin alto riesgo de recurrencia sería administración de inhibidores de aromatasa con evaluación, si fuera posible, del Ki67 en el tejido tumoral a las dos o cuatro semanas de terapia endocrina neoadyuvante.

PALABRAS CLAVE: Inhibidor de la aromatasa, quimioterapia neoadyuvante, inmunoterapia, respuesta patológica completa, KI67, biomarcador, predictivo

Recibido: 19/09/2024 Revisado: 12/10/2024

Aceptado para publicación: 01/11/2024

Correspondencia: Dra. Ana Cecilia Contreras. Tel: +58 4166413212. E-mail: anacontreras6@gmail.com

SUMMARY

OBJECTIVE: The neoadjuvant chemotherapy in the breast cancer has demonstrated efficacy and safety especially in patients with HER2 positive breast cancer, triple negative disease and, in some cases of hormone receptor positive HER2 negative tumors that would have been considered high risk. The hormone receptor positive and the HER2 negative subgroup has a lower probability of response to the neoadjuvant chemotherapy compared to other biologic subtypes. Since a decade ago we have observed an increase in the strategy of the preoperative therapy without the chemotherapy for HR+ and HER2-negative breast cancer. **METHOD:** We reviewed literature, aware that we do not have predictive biomarkers to indicate whether we should continue the endocrine neoadjuvant, continue with chemotherapy or include the CDK 4/6 inhibitors, immunotherapy or other targeted therapies. We provide information on surgery after the endocrine neoadjuvant and the difference between pathologic complete response after endocrine therapy compared to that obtained after preoperative chemotherapy. **CONCLUSION:** For now, clinical, radiological, the Ki67 index evaluation have shown consistent results to decide whether or not to continue with the treatment. The preoperative endocrine prognostic index and the genomic platforms have provided interesting data even in axilla-positive patients. The ideal behavior for postmenopausal women with HR+ and HER2-negative breast cancer without high risk of recurrence would be the administration of the aromatase inhibitors with assessment, if possible, of the Ki67 index in tumor tissue at two to four weeks of the neoadjuvant endocrine therapy.

KEY WORDS: Aromatase inhibitor, neoadjuvant chemotherapy, immunotherapy, pathological complete response, KI67, biomarker, predictive.

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

Los criterios para tratamiento neoadyuvante o previo a cirugía en cáncer de mama receptor hormonal positivo (RH+) y HER2 negativo son similares a los que aplicamos cuando administramos quimioterapia preoperatoria o neoadyuvante (QTNA): pacientes con tumores de ≥ 2 cm, axila positiva. Nótese que no nos hemos limitado al criterio de irsecabilidad. También indicamos neoadyuvancia endocrina (NE) cuando deseamos incrementar la tasa de preservación de la mama, convertir tumores RH+ y HER2 negativo localmente avanzado en enfermedad resecable y evaluar *in vivo* la efectividad de agentes antineoplásicos. Se beneficiaría la paciente al conocer su pronóstico a largo plazo y al recibir tratamiento adyuvante guiado por los resultados del tratamiento preoperatorio.

Si ambos procedimientos son efectivos, el menos tóxico y costoso debería prescribirse con más frecuencia. Durante años se ha mostrado evidencia de la efectividad de la neoadyuvancia endocrina pero es en los últimos 10 años cuando hemos observado un incremento en esta estrategia la cual no solo puede transformar tumores irsecables en operables e incrementar las tasas de cirugía conservadora en pacientes que no son elegibles para QTNA, también representa un instrumento para medir la sensibilidad del tumor a terapias dirigidas a blancos específicos y pudiera contribuir con la identificación de marcadores específicos para tumores hormono sensibles. Además de estos parámetros, la identificación de factores pronósticos en RH+ y HER2 negativo es una determinación que puede ayudar a precisar cuáles pacientes RH+ y HER2 negativo pueden prescindir con certeza de la quimioterapia ⁽¹⁾.

En el estado del arte para tumores de mama luminales presentado por Sirico y col., se concluye que la NE es tan efectiva y menos

tóxica comparada con la QTNA. Se obtuvieron tasas satisfactorias de cirugía preservadora y se han logrado casos operables a partir de tumores RH+ y HER2 negativo inoperables, así como datos invaluable para investigación translacional. Los agentes preferidos son los inhibidores de aromatasa durante 3-4 meses asociados a análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante (HLHL) en varones y premenopáusicas. Pacientes con niveles más altos de receptores hormonales y más bajos de KI67 (<10 %) serían los más adecuados para esta estrategia endocrina preoperatoria. Aún es un reto la evaluación de la respuesta tumoral, tanto clínicamente como en imágenes y el tiempo para la primera biopsia tras el inicio de NE. Se necesitan biomarcadores para selección de candidatos como firmas basadas en expresión génica, ensayos clínicos con estas plataformas e investigación de ADN tumoral circulante ⁽²⁾.

¿CUÁLES HAN SIDO LOS CRITERIOS PARA INCLUIR PACIENTES EN TRATAMIENTOS ENDOCRINOS PREOPERATORIOS?

La terapia endocrina previa a la cirugía se indica en tumores avanzados con RH positivo (Allred 7-8, o > 50 % de tinción para receptor de estrógeno) ⁽³⁾.

Elementos tradicionales para selección de pacientes en NE han sido RH positivo, estadio II o III y estatus posmenopáusico ⁽⁴⁾.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO POSTERIOR A NEOADYUVANCIA ENDOCRINA

Mantiene los cánones ya estipulados y conocidos en la QTNA, como los márgenes amplios y libres y extirpación de piel comprometida o infiltrada. Aunque la tasa de cirugía conservadora es mayor, los algoritmos de la cirugía axilar aún no están bien definidos. Weiss y col., han notado en este grupo de pacientes que han recibido

NE un mayor porcentaje de axila negativas, así como también han desarrollado su experiencia obviando la disección axilar en las pacientes con micrometástasis de un solo nódulo linfático, es decir, microfocos menores de 2 mm.

Han comprobado una menor carga ganglionar después de NE en relación con la quimioterapia neoadyuvante. Los limitados datos observacionales disponibles revelan que la disección de ganglios linfáticos axilares (ALND) se realiza con menos frecuencia para ganglios positivos después de NE que tras QTNA; las tasas de ALND después de NE guardan mayor similitud con las tasas de los pacientes en la cirugía inicial. No sabemos con certeza si la importancia pronóstica de la enfermedad ganglionar residual después de NE tenga las mismas implicaciones que la enfermedad residual después de QTNA⁽⁵⁾.

Dixon y col., reclutaron 242 pacientes con una media de 76 años; alrededor de 182 pacientes consecutivos se trataron con letrozol neoadyuvante durante 3 meses o más y 63 pacientes han continuado con letrozol más allá de los 3 meses, 70 % de 182 pacientes tuvieron una respuesta completa o parcial a los tres meses. En el grupo que prolongó la terapia con letrozol la tasa de respuesta se incrementó al 83,5 %. Continuar con letrozol más allá de los 3 meses aumentó el número de mujeres que inicialmente requirieron mastectomía o tenían cáncer de mama localmente avanzado y posteriormente fueron aptas para cirugía conservadora de mama. El tratamiento con letrozol neoadyuvante para permitir la cirugía conservadora de la mama se asocia con buenas tasas de control de la enfermedad a largo plazo, si han recibido radioterapia posoperatoria⁽⁶⁾.

¿EXISTE UN ESTUDIO DE IMÁGENES PRECISO PARA EVALUAR RESULTADOS DE NEOADUVANCIA ENDOCRINA?

Los estudios de imágenes (mamografía, ultrasonido y resonancia magnética) son

fundamentales para evaluar respuesta a NE. Evaluaron si el fenotipo de la RMN y el realce parenquimatoso de fondo (BPE) pueden predecir la respuesta a la NE (enfermedad estable o reducción del tamaño del tumor en el examen clínico y/o ecográfico). Se sugiere que el BPE mínimo/leve puede predecir una respuesta positiva a la NE. Un mayor grado de BPE fue significativamente predictivo de una respuesta negativa a NE⁽⁷⁾.

No hay consenso en cuanto a directrices sobre la vía óptima para evaluar la respuesta tumoral a la NE. Hemos incluido las recomendaciones de Fowler y col., realizar la misma modalidad y protocolo de imágenes tras la terapia para medir la respuesta y repetir la mamografía de diagnóstico y/o ecografía para planificar la localización preoperatoria si vamos a hacer una cirugía preservadora de mama⁽⁸⁾.

La RMN de la mama con contraste dinámico es el método más preciso en la evaluación de respuesta al tratamiento del tumor primario. Las imágenes funcionales y moleculares, que utilizan técnicas avanzadas de imágenes por RMN y/o imágenes con radionúclidos, son métodos emergentes para evaluar los cambios fisiológicos inducidos por el tratamiento y pueden indicar una respuesta antes que las imágenes anatómicas⁽⁸⁾.

APORTE DE ALGUNAS GUÍAS INTERNACIONALES A LA ELECCIÓN DE NEOADUVANCIA ENDOCRINA

NE es una opción de tratamiento para posmenopáusicas con RH positivo y HER2 negativo y cuenta con el apoyo de directrices internacionales reconocidas.

Según *NCCN* la terapia endocrina preoperatoria sola puede considerarse para pacientes con enfermedad ER positiva basadas en comorbilidades o en luminales de bajo riesgo según las características clínicas y/o firmas genómicas (hasta que se logre el efecto deseado⁽⁹⁾).

Las Guías *NICE* de Reino Unido recomiendan la NE para posmenopáusicas con cáncer de mama invasivo RH+ como una opción para reducir el tamaño del tumor si no hay una indicación definida para la quimioterapia. Puede ser tan eficaz como la QTNA en cuanto a tasas de conservación de la mama y reducción del tamaño del tumor. La NE es menos eficaz que la QTNA cuando se administra en premenopáusicas para reducir el tamaño del tumor. Sin embargo, algunos tumores pueden responder, así que puede ser eficaz en algunas mujeres premenopáusicas ⁽¹⁰⁾.

En pacientes con cáncer de mama temprano RH+ y HER2 negativo, sin certezas acerca del tratamiento adyuvante con quimioterapia aún con la revisión de datos clínico patológicos y genómicos, se pueden indicar ensayos de expresión génica y evaluación de terapia endocrina en el contexto preoperatorio. Categoría II, B (*ESMO*) ⁽¹¹⁾.

La evidencia demuestra que el grupo con mayor incremento en opciones de tratamiento locorregional tras NE con un inhibidor de aromatasa son las posmenopáusicas RH+ y HER2 negativo. Así, ha sido objeto de recomendación en las guías de *ASCO* con calidad de evidencia intermedia y fuerza de recomendación moderada. A las premenopáusicas RH+ y HER2 negativo en estadios iniciales, no se les debería ofrecer rutinariamente la NE salvo la inclusión en un ensayo clínico según guías de *ASCO* ⁽¹²⁾.

En *St. Gallen International Breast Cancer Conference 2021*, 98 % de los panelistas ya no consideran QTNA como terapia de elección para posmenopáusicas RH+ HER2 negativo de bajo riesgo clínico y/o genómico. Sin embargo, es necesario realizar una mejor selección de los pacientes candidatas a recibir NE ⁽¹³⁾.

¿CÓMO EVALUAMOS LA RESPUESTA A NEOADYUVANCIA ENDOCRINA?

Un parámetro a revisar tras tratamiento con terapia endocrina (TE) preoperatorio lo

representa la respuesta completa patológica (RCP): ausencia de enfermedad *in situ* o invasiva después de terapia preoperatoria. Menos frecuente con TE que con QTNA. Pacientes con RH+ que reciben NE tienen tasas bajas de RCP. Los inhibidores de aromatasa son más eficientes que el tamoxifeno en NE y deberían recomendarse al menos 6 meses en primera línea, aunque no disponemos de una guía sólida para NE. No contamos con marcadores específicos para la selección de pacientes ⁽¹⁴⁾.

La RCP ha resultado un marcador útil en tumores triple negativo de mama y en enfermedad HER2 positivo. En el caso de tumores RH+ y HER2 negativo la revisión sistemática y el metaanálisis de Conforti y col., en la revisión de 54 ensayos clínicos aleatorios en 32 611 pacientes mostró debilidad entre RPC y resultados a largo plazo; por lo tanto, en este subgrupo la RCP no sería el parámetro apropiado para valorar la estrategia neoadyuvante como marcador pronóstico en los ensayos clínicos del cáncer de mama RH+ y HER2 negativo. Se requieren estudios para investigar tasas de supervivencia a largo plazo ⁽¹⁵⁾.

También se ha señalado el índice de proliferación Ki67 para medir la respuesta terapéutica ⁽¹⁶⁾. La conducta de evaluar el tumor a las dos o cuatro semanas después del inicio de terapia endocrina para medir Ki67 ha mostrado disminución en los valores de este índice de proliferación. La NE puede considerarse una estrategia alternativa eficaz y bien tolerada para posmenopáusicas con tumores RH+ y HER2 negativo. La información proporcionada por los cambios en Ki67 es útil en términos de sensibilidad endocrina y pronóstico de pacientes ⁽¹⁷⁾.

Considerando que la RCP no representa un marcador predictivo en cáncer de mama RH+ y HER2 negativo se pudieran combinar los resultados genómicos con la medición de Ki67 (durante el tratamiento y tras la cirugía), receptor

de estrógeno basal y posquirúrgico, carga tumoral residual posquirúrgica y niveles de ADN de células tumorales basales circulantes, durante el tratamiento y ulterior cirugía. Esta metodología permitiría una mejor selección de pacientes o bien para NE o para QTNA y una estrategia adyuvante adaptada a cada paciente. El objetivo era describir la supervivencia libre de enfermedad invasiva (iDFS) a 5 años de pacientes con cáncer de mama pN0-1 cuyo tratamiento fue guiado por una combinación de la plataforma *recurrence score* (RS) y su respuesta a la terapia endocrina. Esta última se definió como $Ki67 \leq 10\%$ después de 3 semanas de terapia endocrina prequirúrgica ($Ki67_{pos} \leq 10\%$). La comparación principal se realizó entre dos grupos de pacientes tratados solo con NE: RS 0-11 (el brazo de control) y RS 12-25 y $Ki67_{pos} \leq 10\%$ (el brazo experimental). Un tercer grupo con RS 12-25 y $Ki67_{pos} > 10\%$ recibieron quimioterapia antes de la ET. Sin quimioterapia, los pacientes con RS 12-25 y $Ki67 \leq 10\%$ tras NE tuvieron un resultado no significativamente diferente de aquellos que tenían RS 0-11. Este cambio o respuesta en $Ki67$ refleja la sensibilidad biológica de los tumores individuales al tratamiento endocrino y se encontró que predice la eficacia clínica a largo plazo del mismo ⁽¹⁸⁾.

Aún no conocemos el rango ideal de $Ki-67$ para la decisión terapéutica. Según algunos autores la cifra límite de $Ki67$ para determinar si continuamos la NE sería igual o mayor al 10%. Un metaanálisis de 7 897 pacientes de 12 estudios demostró que aquellas pacientes con cáncer temprano RH+ y HER2 negativo con $Ki-67$ elevado tendrían altas tasas de recurrencia y mortalidad; cuando la NE se administraba por un período de 2 a 4 semanas y el índice $Ki-67$ en la biopsia es alto la supervivencia libre de recaída es peor ⁽¹⁹⁾.

Los marcadores usados además del $Ki67$, serían el *PEPI* (índice de pronóstico endocrino preoperatorio) y las plataformas genómicas,

actualmente en investigación. El *PEPI* incluye el estado del receptor de estrógeno, tamaño patológico del tumor y estado ganglionar. Escore 0 sería bajo, intermedio de 1 a 3 y un valor ≥ 4 se consideraría alto. Este índice guarda relación significativa con tasas de recaída posterior a NE en los estudios PO24 y se ha revalidado en el estudio *IMPACT* ⁽²⁰⁾.

No contamos con un marcador efectivo para evaluar NE. Ander y col., idearon una función que representaría una nueva ecuación: TCS, tamaño de la celularidad del tumor. El valor es el resultado del producto entre la celularidad residual del tumor en el espécimen quirúrgico (tras NE) y el tamaño patológico del tumor en 104 pacientes posmenopáusicas RH+ y HER2 negativo tratadas con NE durante 7 meses en promedio. En consecuencia, los tumores con alta expresión de $Ki67$ residual ($\Delta Ki67 > 0$ y alta expresión de $Ki67$ en cirugía) también presentan un TCS alto, lo que sugiere que los TCS podrían ser un biomarcador prometedor de respuesta a NE. Resultados: la evaluación radiológica subestima el tamaño patológico del tumor; sin embargo, se puede usar como indicador de la respuesta tumoral. Los autores proponen que este instrumento (TCS), podría convertirse en un nuevo instrumento sencillo, reproducible y correlacionado con los medidores disponibles para estandarizar la respuesta a la NE. Los hallazgos de estos investigadores arrojan luz sobre la dinámica de la respuesta tumoral a la NE, desafían el paradigma de la capacidad de la NE para disminuir el volumen quirúrgico y señalan la utilidad del TCS para cuantificar la respuesta tumoral dispersa ⁽²¹⁾.

¿PUEDEN LAS PLATAFORMAS GENÓMICAS IDENTIFICAR PACIENTES HR+ Y HER2 NEGATIVO DE ALTO RIESGO?

El subtipo RH+ y HER2 negativo representa un grupo heterogéneo de cáncer de mama. Esta

característica está asociada a factores predictivos y pronósticos.

Un estudio evaluó 8 centros de pacientes RH+ y HER2 negativo (1 416 tumores) para detectar los subgrupos no luminales. Se crea el instrumento *NOLUS* con *PAM50* y Ki-67 para enfermedad no luminal, puntuación de 0 a 100; cubre la proporción de receptor de estrógeno, receptor de progesterona y Ki67 en células tumorales. El rendimiento se determinó con área bajo la curva (AUC). La enfermedad no luminal tuvo menor proporción de células ER positivas $P < 0,01$ y células PR positivas ($P < 0,01$) y mayor porcentaje de células Ki67 positivas $P = 0,01$. *NOLUS* se asoció significativamente con enfermedades no luminales. Si los datos de expresión genética no están disponibles, *NOLUS* sería útil para reconocer enfermedades no luminales en el cáncer de mama HR+/HER2 negativo ⁽²²⁾.

Un metaanálisis con la plataforma *Oncotype*[®] *RS* (21 genes) en la biopsia diagnóstica pudiera ser útil para orientar la prescripción de NE ⁽²³⁾

- a. Biomarcadores predictivos: expresión génica o test genómico en 8 estudios prospectivos a 691 pacientes.
- b. RCP: la quimioterapia produce mayor tasa de respuesta completa patológica que la NE.
- c. Alcanzaron RCP (2,8 %) y el grupo RS no logró predecir RCP después de la NE.
- d. RS elevado se asocia con incremento en la tasa de RCP y un índice de RS bajo a intermedio pudiera indicar resistencia relativa a la quimioterapia.

Conclusión: las estimaciones de este análisis indican que aquellos con RS de bajo a intermedio en la biopsia con aguja gruesa tienen cuatro veces más probabilidades de responder a la NE que aquellos con RS de alto riesgo. Realizar pruebas de RS en la biopsia diagnóstica puede ser útil para orientar la prescripción de NE.

Nitz y col., (ensayo *ADAPT*) presentaron el primer estudio combinando la expresión del índice de recurrencia (RS) y la respuesta luego de tres semanas de terapia endocrina preoperatoria para aplicar la NE en cáncer de mama temprano. El estudio *ADAPT* estima la mejoría en evaluación de riesgos y predicción del éxito de la terapia en pacientes con cáncer de mama estadios iniciales mediante el uso adelantado de biomarcadores para la toma de decisiones terapéuticas y personalización de las terapias. En el ensayo endocrino, las pacientes recibieron solo terapia endocrina; pacientes con ganglios linfáticos regionales patológicos (0 a 3) ingresaron el brazo de control si el índice $RS \leq 11$ y al brazo experimental si RS estaba en el rango 12-25 y respuesta (Ki67pos $\leq 10\%$). Todos los demás pacientes (incluidos N0-1 con RS de 12-25 sin respuesta a ET) recibieron quimioterapia densa en dosis (TC) seguido de ET. El punto final primario del ensayo endocrino fue la no inferioridad de la tasa de supervivencia libre de enfermedad invasiva a 5 años. Se demuestra que el tratamiento sistémico basado en la respuesta RS y ET es factible en la rutina clínica y evita la QT en pacientes pre y posmenopáusicas con ≤ 3 ganglios linfáticos afectados ⁽²⁴⁾.

NEADYUVANCIA ENDOCRINA Y QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Peng X y col., seleccionaron pacientes de la base de datos nacional con cáncer de mama RH+ y HER2 negativo ≥ 18 años y tumores cT1-4N0-XM0, 2 914 pacientes para NE y 2 914 pacientes quienes fueron sometidas a cirugía como tratamiento primario. El objetivo era evaluar resultados con NE y su relación con el requerimiento de quimioterapia adyuvante posterior a la cirugía. Se necesitan más estudios para evaluar más detalladamente la data y así disponer de información más precisa que identifique la población más susceptible

de beneficio con NE. Se puede concluir que las pacientes que recibieron NE necesitaron una proporción significativamente menor de quimioterapia adyuvante ($P < 0,001$) comparadas con las que no recibieron NE ⁽²⁵⁾.

El ensayo *ALTERNATE* pretende evaluar aún más el índice Ki67 bajo tratamiento y la puntuación *PEPI* tras terapia como biomarcadores para orientar la planificación del tratamiento (neo) adyuvante. 1 362 posmenopáusicas RH+ y HER2 negativo estadio II-III con cualquiera de los siguientes esquemas durante 6 meses: NE con anastrozol, fulvestrant o la combinación de ambos (fulvestrant 18 meses → anastrozol 3 años) seguido del mismo esquema en el entorno adyuvante. Requisito indispensable, la biopsia de mama después de 4 semanas en pacientes con $Ki67 > 10\%$; el procedimiento es opcional a las 12 semanas. Con el índice $Ki67 > 10\%$ se debe cambiar a QTNA. Las mujeres que hayan cumplido 6 meses de NE y tengan ganglios axilares positivos o $Ki67 > 2,7\%$ en la enfermedad residual tras cirugía recibirán quimioterapia adyuvante. La justificación de este estudio se basa en que una mayor expresión del marcador de proliferación, Ki67, después de 2 semanas de TE neoadyuvante, se asocia con una supervivencia libre de recurrencia deficiente, y que los pacientes con hallazgos quirúrgicos de pT1/2, enfermedad pN0, $Ki67 \leq 2,7\%$ y puntaje *ER Allred* de 3-8 después de la TE neoadyuvante tienen tasas de recurrencia extremadamente bajas. Ni fulvestrant ni F+anastrozol mejoraron significativamente la tasa de enfermedad sensible a terapia endocrina en comparación con anastrozol solo en posmenopáusicas con cáncer de mama ER+ HER2 negativo localmente avanzado. Se esperan datos de supervivencia libre de recaída ⁽²⁶⁾.

TRATAMIENTO ENDOCRINO NEOADYUVANTE

Los resultados obtenidos después de NE con inhibidores de aromatasa en posmenopáusicas con cáncer de mama RH+ y HER2 negativo

sugieren que NE representaría el estándar de oro para este grupo. La evidencia de esta estrategia en premenopáusicas es limitada ⁽²⁷⁾.

Pacientes con subtipo luminal y HER2 negativo representan el 65 %-70 % de los tumores mamarios. En estadios iniciales la NE representa el tratamiento básico, siendo la QTNE el esquema más útil para premenopáusicas, varones y posmenopáusicas de alto riesgo.

Para varones candidatos a NE la droga de elección es tamoxifeno. Si está contraindicado el tamoxifeno se prescribe un inhibidor de aromatasa combinado con HLHL ⁽²⁸⁾.

En pacientes posmenopáusicas, la NE primaria generalmente se administra durante 4 a 8 meses previa a la cirugía o hasta máxima respuesta y continúa después de la cirugía. Los inhibidores de aromatasa (IA) son más eficaces que el tamoxifeno para disminuir el tamaño del tumor y facilitar una cirugía menos extensa. Una buena respuesta a la terapia endocrina preoperatoria de *PEPI*, puede, en combinación con otros factores clínicos, guiar la selección de pacientes con pronóstico favorable que no requieren quimioterapia adyuvante ⁽²⁹⁾.

En cuanto a los IA en neoadyuvancia, anastrozol, letrozol y exemestane en posmenopáusicas RH+ estadios II y III, el estudio Z1031B evaluó además Ki-67 después de 2 a 4 semanas de terapia. Si $Ki-67 > 10\%$, las pacientes cambiaban a quimioterapia preoperatoria. En 5 años de seguimiento solo 3,7 % de recaídas (*PEPI* score 0) contra 14,4 % (*PEPI* score > 0) ⁽³⁰⁾.

Aún no contamos con una cifra estándar sobre el período de tiempo ideal para NE. Los lapsos cumplidos por algunos ensayos sitúan la cifra entre 3 y 8 meses ^(31,32).

Yamamoto y col., presentan el punto final requerido como base para calcular la duración óptima de NE: si el objetivo es la reducción tumoral o la programación de una cirugía conservadora de mama, recomienda al menos 6 meses de terapia endocrina ⁽³³⁾.

En San Gallen 2023, 38 % de miembros del panel votaron por una estrategia endocrina preoperatoria en una paciente de 70 años RH+ y HER2 negativo (cT3N1) con tumor de bajo riesgo clínico y genético por un lapso aproximado de seis meses. Otro grupo (35 %), abogó por administrar el tratamiento hasta respuesta máxima, previo a cirugía⁽³⁴⁾.

Un metaanálisis de 3 490 pacientes posmenopáusicas RH+ y HER2- mostró resultados similares tras NE (IA) comparando con QTNA en cuanto a tasa de respuesta y procedimientos de cirugía conservadora. Se presentó mayor toxicidad en pacientes del grupo de QTNA. Los IA se asociaron con una tasa de respuesta clínica significativamente mayor, así como respuesta radiológica y la tasa de cirugía preservadora de mama ($P < ,001$) comparado con tamoxifeno⁽³⁵⁾.

La quimioterapia asociada simultáneamente a NE en pacientes RH+ y HER2 negativo es un tema controversial. Los carcinomas HR+HER2- suelen responder menos a la quimioterapia primaria y obtener menor beneficio en el entorno neoadyuvante. Las guías tampoco recomiendan la TE neoadyuvante para este subtipo debido a su eficacia terapéutica limitada. En esta revisión sistemática y metaanálisis se evaluaron 690 pacientes con cáncer de mama HR+ HER2 negativo quienes recibieron quimioterapia y TE a título neoadyuvante: 1. Epirubicina o doxorubicina + ciclofosfamida seguidos de docetaxel, 2. TAC, 3. TP (nab-paclitaxel + carboplatino/cisplatino, 4. CMF y 5. FEC. La TE incluye tamoxifeno o IA con o sin supresión ovárica. La modalidad combinada (quimioterapia y TE) se suministró previo a la cirugía a 345 pacientes aleatorizados y los 345 restantes se asignaron al grupo control. La tasa de RCP en el grupo concurrente no alcanzó significación estadística. Mujeres con alto índice de Ki67 de inicio (>20 %) mostraron respuesta clínica significativamente mejor con el esquema

concurrente ($P=0,001$). El brazo de QT + terapia endocrina concurrente pudiera obtener una significativa tasa de respuesta objetiva (respuesta completa + respuesta parcial) estadísticamente superior a la quimioterapia sola. La estrategia concurrente mejoró significativamente la tasa de cirugía conservadora^(36,37).

Sugiu y col., demostraron que en el grupo con Ki67 alto, tanto pacientes con terapia concurrente ($P = 0,084$) como los de quimioterapia sola ($P = 0,026$) tuvieron reducciones relativamente favorables en el tamaño del tumor⁽³⁸⁾.

Otras estrategias terapéuticas han incluido el uso de un inhibidor de la proteína reguladora de mTOR, everolimus, en 202 pacientes posmenopáusicas RH+ y HER2 negativo y enfermedad avanzada. En este estudio FASE II la supervivencia media libre de progresión fue de 22 meses. No se alcanzó la mediana de supervivencia global. Se sugiere la combinación de everolimus y terapia endocrina para este grupo de pacientes⁽³⁹⁾.

La vía PI3K activada es una de las responsables en la resistencia a terapia endocrina en pacientes con tumores luminales. Taselisib, inhibidor de la enzima PI3K, promotora del crecimiento del cáncer, asociado a letrozol en pacientes RH+ y HER2 negativo en estadios iniciales ha mostrado incremento significativo en respuesta objetiva. El estudio *LORELEI* incluyó 334 pacientes estadio I-III, no logrando ventaja significativa en RCP en el grupo tratado con Taselisib⁽⁴⁰⁾.

La enfermedad RH+ y HER2 positivo es heterogénea desde el punto de vista molecular y no disponemos de marcadores predictivos/pronósticos validados que pudieran asignar con certeza a los pacientes a NE o QTNA. Hasta la fecha, los estudios publicados sobre CDK4/6i como tratamiento neoadyuvante se pueden clasificar en dos grandes grupos: CDK4/6i + TE vs., TE sola, y aquellos que compararon CDK4/6i + TE vs., quimioterapia estándar. Estos incluyen *MONALEESA-1* y *FELINE* para ribociclib,

PALLET para palbociclib y *NeoMONARCH* para abemaciclib. La disminución de la tinción de Ki67 entre 2 y 4 semanas desde el inicio de la NE es un marcador de eficacia sólido y validado. Sin embargo, la adición de un CDK4/6i no indujo cambios en la proporción de la puntuación 0 del índice del PEPI o de la RPC en el momento de la cirugía. Los estudios comparativos con QTNA fueron NeoPAL para palbociclib y *CORALLEEN* para ribociclib. La selección inicial de pacientes se centró en enfermedad de alto riesgo basándose en plataformas genómicas como el riesgo de recurrencia (ROR) de PAM50. Ambos estudios demostraron que QTNA se asocia con una mayor actividad en términos de muerte celular y carga de cáncer residual (RCB) para el momento de la cirugía, mientras que CDK4/6i + NE mostró un efecto antiproliferativo mayor y más rápido basado en los cambios de Ki67⁽⁴¹⁾.

En un estudio fase III doble ciego en posmenopáusicas con cáncer avanzado de mama RE + y HER2 negativo, la supervivencia libre de progresión fue favorable significativamente en la combinación letrozol con palbociclib (444 pacientes) en primera línea vs., letrozol con placebo (222 pacientes) (HR 0,563; 1-sided P < 0,0001)⁽⁴²⁾.

Aunque se desconoce el valor pronóstico de la reducción de la estadificación molecular con letrozol y palbociclib neoadyuvante, una proporción significativa de pacientes con estadios tempranos RH+ y HER2 negativo con índice de recurrencia alto de inicio (*Oncotype DX Breast Recurrence Score*[®] (≥18) y Ki67 de base en ≥20 % redujeron la estadificación patológica o molecular con este régimen (letrozol y palbociclib neoadyuvante). Se requieren más estudios para determinar si esta población pudiera evitar la quimioterapia si se usa esta estrategia⁽⁴³⁾.

Aún se esperan datos con un tiempo de seguimiento más largo y más resultados de ensayos clínicos sobre combinaciones de inhibidores de CDK y terapia endocrina en

neoadyuvancia de tumores RH+ y HER2 negativo (*neoMONARCH*, *PALLET*, *CORALLEEN* y *FELINE*). La combinación de terapia endocrina con inhibidores de CDK 4/6 pudiera mejorar significativamente la eficacia del arresto completo del ciclo celular ($p < 0,00001$) en pacientes con neoadyuvancia y adyuvancia en mujeres con cáncer de mama RH+ y HER2 negativo⁽⁴⁴⁾.

Ribociclib combinado con letrozol preoperatorio en posmenopáusicas con cáncer de mama resecable RH+ y HER2 negativo mostró una mayor reducción del Ki67 en el brazo combinado (letrozol+ribociclib). Este ensayo fue un estudio de ventana de oportunidad. El primer brazo del estudio correspondió a letrozol 2,5 mg/día, el segundo y tercero a letrozol + ribociclib, 400 o 600 mg, respectivamente. Se analizaron biopsias del tumor y del ADN tumoral circulante al comenzar el estudio y a los 14 días de tratamiento (antes o durante la cirugía). Se evaluó Ki67 en la rama de letrozol y en brazos combinados (letrozol+ribociclib), siendo mayor la disminución del índice Ki67 en brazos combinados⁽⁴⁵⁾.

El abemaciclib preoperatorio con anastrozol logró una disminución significativa del Ki-67 tras 2 semanas de tratamiento en pacientes HR+ y HER2 negativo estadio I-IIIb⁽⁴⁶⁾.

Un nuevo criterio de valor sustituto para evaluar el beneficio de los inhibidores de CDK4/6 + NE, lo representa una expresión de Ki67 <2,7 % lo que indica un arresto completo del ciclo celular (CCCA). Johnston y col., también establecieron el punto de corte de la retención del ciclo celular en el índice Ki67 en 2,7 % demostrando que asociar palbociclib al letrozol mejoró significativamente la supresión de la proliferación de células malignas (Ki-67) en posmenopáusicas con cáncer de mama primario con tumores igual o mayor de 2 cm y RE+, pero no se incrementó la tasa de respuesta clínica durante 14 semanas, lo que posiblemente

estuvo relacionado con una reducción simultánea de la apoptosis. El ensayo *PALLET* demostró que la adición de palbociclib al letrozol mejoró notablemente la supresión de la proliferación de células malignas, medida por la expresión de Ki-67, pero no aumentó la reducción del tumor, determinada por ecografía clínica ⁽⁴⁷⁾.

Hurvitz y col., evaluaron posmenopáusicas estadio I-IIIB RH+ y HER2 negativo asignadas aleatoriamente a terapia inicial de 2 semanas con abemaciclib, anastrozol o abemaciclib más anastrozol seguido de 14 semanas de la combinación. El objetivo principal midió el cambio en el índice Ki67 desde el principio hasta las 2 semanas de tratamiento. Mayor número de pacientes en el brazo abemaciclib más anastrozol lograron arresto completo del ciclo celular (P <0,001) comparado con el resultado del brazo anastrozol solo. Abemaciclib condujo a una potente detención del ciclo celular, y, combinado con anastrozol, una mayor activación inmune ⁽⁴⁸⁾.

Un enfoque diferente lo representa el ensayo *CORALLEEN* evaluando un esquema de poli quimioterapia vs., letrozol más ribociclib como terapia neoadyuvante en posmenopáusicas con subtipo luminal B y HER2 negativo. 106 pacientes de 21 centros fueron evaluadas en este estudio aleatorizado fase 2 y se concluye que algunas pacientes RH+ y HER2 negativo de alto riesgo en estadios iniciales podrían lograr la reducción molecular de la enfermedad con inhibidores de CDK y TE ⁽⁴⁹⁾.

Se evaluaron dos modalidades terapéuticas neoadyuvantes en el estudio *FELINE*: letrozol solo o con ribociclib en modo intermitente o continuo en pacientes RE+ y HER2 negativo, tumor mayor de 2 cm y N+. La tasa de arresto completo del CCCA a las 2 semanas fue superior en la dupla letrozol-ribociclib pero no se mantuvo en la cirugía. La asociación de ribociclib al letrozol no se tradujo en mayor proporción de mujeres con *PEPI* 0. El tratamiento continuo o intermitente con ribociclib mostró eficacia y toxicidad similar ⁽⁵⁰⁾.

POETIC es un ensayo fase 3, aleatorizado, de grupos paralelos, multicéntrico y abierto (130 hospitales del Reino Unido) en el que mujeres posmenopáusicas de al menos 50 años con un estado funcional de la OMS de 0 a 1 y cáncer de mama operable con RH positivos fueron asignadas aleatoriamente (2:1) a POAI (IA preoperatorio y perioperatorio): letrozol o anastrozol durante 14 días antes y después de la cirugía o ningún POAI (control). El tratamiento adyuvante se administró según la práctica local estándar del Reino Unido. El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta la recurrencia.

Los pacientes con un Ki67 inicial bajo (<10 %) tenían un riesgo bajo de recurrencia 4,3 % en cáncer de mama HER-2 negativo, y en aquéllos con Ki67 inicial alto (>10 %) el riesgo de recurrir fue de 21,5 % en cáncer de mama HER-2 negativo. Pacientes con Ki67 inicial bajo o Ki67 bajo inducido por POAI asociado con un buen pronóstico, evolucionan bien con TE estándar adyuvante y Ki67 alto inducido por POAI podrían beneficiarse de un tratamiento adyuvante adicional o de ensayos de nuevas terapias. El cambio de Ki67 después de 2 semanas de NE proporcionó sustancialmente más información pronóstica para pacientes que tenían un Ki67 inicial alto. No se ha demostrado que los POAI mejoren los resultados del tratamiento, pero se pueden utilizar sin perjuicio para ayudar a seleccionar la terapia adyuvante adecuada en función del Ki67 tumoral ⁽⁵¹⁾.

PACIENTES HR+ Y HER2 NEGATIVO DE ALTO RIESGO: UN RETO SIN RESPUESTA

Lammers y col., mostraron resultados en 87 455 mujeres con RH+ y HER2 negativo: 50 % tenían bajo riesgo, 33 % con riesgo intermedio y 13 % de alto riesgo ⁽⁵²⁾.

La base de datos americana *Flatiron* mostró una cifra de 14 % de pacientes RH+ y HER2 negativo de alto riesgo (≥4 ganglios linfáticos, o 1-3 ganglios linfáticos y grado 3, tumor ≥5 cm

o Ki-67 ≥ 20 %); estadios IA–IIIC HR+ y HER2 negativo. Pacientes RH+ y HER2 negativo con tumores mayores de 4 cm, estado ganglionar >4 ganglios positivos o 1-3 ganglios positivos con tumor ≥ 5 cm o grado tumoral 3 representan un reto para el especialista. Se incluyeron 4 028 pacientes RH+ y HER2 negativo entre 2011 y 2020, se han clasificado 557 como riesgo alto para iDFS y supervivencia libre de recaída a distancia. El riesgo de recurrencia o muerte fue tres veces mayor en el grupo de tumores con alto riesgo comparado con tumores que no eran de alto riesgo. Sugieren la necesidad de mejores tratamientos para prevenir la reaparición del cáncer de mama en pacientes con alto riesgo de recurrencia ⁽⁵³⁾.

Los tumores RH+ y HER2 negativo de alto riesgo pudieran beneficiarse de inmunoterapia neoadyuvante. El estudio fase III *KEYNOTE* 756 incluyó tumores en fase temprana RH+/HER2- grado 3 confirmado por laboratorio central. Tumor ≥ 2 cm cN1-2 or T3-4 cN0-2. La neoadyuvancia, paclitaxel \rightarrow AC con o sin pembrolizumab comienza desde el primer tratamiento y finaliza tras la cirugía definitiva. Se incluye el postratamiento. Fase adyuvante con pembrolizumab o placebo por 6 meses más terapia endocrina durante 10 años. Objetivos primarios pCR y supervivencia libre de eventos (SLE); aunque la SLE no ha alcanzado la madurez se ha observado incremento significativo de la respuesta completa patológica (ypT0/Tis ypN0) en la rama de inmunoterapia en los subgrupos con ganglios positivos y PD-L1 del tumor (CPS ≥ 1 vs. <1), la afectación ganglionar (positiva vs., negativa) y el receptor de estrógeno (ER) (≥ 10 % vs. <10 %) ⁽⁵⁴⁾.

ESTA REVISIÓN NOS SUGIERE ENFATIZAR EN LOS SIGUIENTES ASPECTOS DE LA NEOADYUVANCIA ENDOCRINA

- El estándar de oro para posmenopáusicas RH+ y HER2 negativo previo a cirugía sería un

inhibidor de aromatasas durante 3 a 8 meses.

- Premenopáusicas y varones con RH+ y HER2 negativo deberían asociar a la NE agonistas de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)
- La inclusión de inhibidores de quinasa dependientes de ciclinas 4/6 en el esquema preoperatorio ha mostrado data alentadora pero aún no concluyente.
- Los tumores RH+ y HER2 negativo de alto riesgo pudieran beneficiarse de inmunoterapia neoadyuvante.
- Grupos de alto riesgo deben ser integrados en ensayos que tengan impacto en la prevención de la recurrencia.

REFERENCIAS

1. Lerebours F, Cabel L, Pierga JY. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer management: State of the art. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):902.
2. Sirico M, Virga A, Conte B, Urbini M, Ulivi P, Gianni C, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for luminal breast tumors: State of the art, challenges and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;181:103900.
3. Arthur LM, Turnbull AK, Khan LR, Dixon JM. Pre-operative endocrine therapy. *Curr Breast Cancer Rep*. 2017;9(4):202-209.
4. Martínez-Pérez C, Turnbull AK, Kay C, Dixon JM. Neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with HR+/HER2- breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2023;23(1):67-86.
5. Weiss A, Mittendorf EA, King TA. Strategies to optimize axillary surgery in patients with breast cancer receiving neoadjuvant endocrine therapy. *Oncology (Williston Park)*. 2020;34(10):397-404.
6. Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, Young O, Murray J, Cameron D, et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;113(1):145-151.
7. Hilal T, Covington M, Kosiorek HE, Zwart C, Ocal IT, Pockaj BA, et al. Breast MRI phenotype and background parenchymal enhancement may predict tumor response to neoadjuvant endocrine therapy. *Breast J*. 2018;24(6):1010-1014.

8. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging neoadjuvant therapy response in breast Cancer. *Radiology*. 2017;285(2):358-375.
9. NCCN Guidelines Version 4.2024 Breast Cancer. Disponible en: URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>.
10. Early and locally advanced breast cancer: Diagnosis and management. NICE guideline [NG101] Published: 18 July 2018 Last updated: 16 January 2024. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>
11. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios C, Bergh J, Burstein H, et al. On behalf of the ESMO Guidelines Committee. Special Article. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024;35:159-182.
12. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1485-1505.
13. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1216-1235.
14. Madigan LI, Dinh P, Graham JD. Neoadjuvant endocrine therapy in locally advanced estrogen or progesterone receptor-positive breast cancer: Determining the optimal endocrine agent and treatment duration in postmenopausal women—a literature review and proposed guidelines. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):77.
15. Conforti F, Pala L, Sala I, Oriecuia C, De Pas T, Specchia C, et al. Evaluation of pathological complete response as surrogate endpoint in neoadjuvant randomised clinical trials of early stage breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2021;375:e066381.
16. Smith I, Robertson J, Kilburn L, Wilcox M, Evans A, Holcombe C, et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): An open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1443-1454.
17. Martí C, Yébenes L, Oliver JM, Moreno E, Frías L, Berjón A, et al. The clinical impact of neoadjuvant endocrine treatment on luminal-like breast cancers and its prognostic significance: Results from a single-institution prospective cohort study. *Curr Oncol*. 2022;29(4):2199-2210.
18. Dowsett M. Testing endocrine response for managing primary estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(23):2520-2523.
19. Martins-Branco D, Nader-Marta G, Molinelli C, Ameye L, Paesmans M, Ignatiadis M, et al. Ki-67 index after neoadjuvant endocrine therapy as a prognostic biomarker in patients with ER-positive/HER2-negative early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2023;194:113358.
20. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on post-neoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1380-1388.
21. López-Velazco JI, Manzano S, Otaño M, Elorriaga K, Bultó N, Herrero J, et al. A prospective study on tumour response assessment methods after neoadjuvant endocrine therapy in early oestrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2024;26(1):3.
22. Pascual T, Martin M, Fernández-Martínez A, Paré L, Alba E, Rodríguez-Lescure Á, et al. A Pathology-based combined model to identify PAM50 non-luminal intrinsic disease in hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer. *Front Oncol*. 2019;9:303.
23. Davey MG, Ryan ÉJ, Boland MR, Barry MK, Lowery AJ, Kerin MJ. Clinical utility of the 21-gene assay in predicting response to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2021;58:113-120.
24. Nitz UA, Gluz O, Kümmel S, Christgen M, Braun M, Aktas B, et al. Endocrine therapy response and 21-gene expression assay for therapy guidance in HR+/HER2- early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(23):2557-2567.
25. Xu P, Luo W, Hu J, Ma X, Hao Q, Hui W, et al. Favorable outcome of neoadjuvant endocrine treatment than surgery-first in female HR-positive/HER2-negative breast cancer patients-ANCDB analysis (2010-2016). *Cancer Med*. 2024;13(11):e7244.
26. Ma CX, Suman VJ, Leitch A, Sanati S, Kiran R, Unzeitig GW, et al. ALTERNATE: Neoadjuvant endocrine treatment (NET) approaches for clinical stage II or III estrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer (ER+ HER2- BC) in postmenopausal (PM) women: Alliance A011106. Disponible en: URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.504.

27. Semiglazov VF, Dashyan GA, Ziltsova EK, G, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*. 2007;110(2):244-254.
28. Yadav S, Giridhar KV, Leone J P, Leon-Ferre RA, Ruddy KJ. A practical guide to endocrine therapy in the management of estrogen receptor-positive male breast cancer. *Breast Cancer Management*. 2021;10(3). <https://doi.org/10.2217/bmt-2021-0001>
29. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-1220.
30. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Goncalves R, Sanati S, Creighton CJ, et al. Ki67 Proliferation index as a tool for chemotherapy decisions during and after neoadjuvant aromatase inhibitor treatment of breast cancer: Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance). *J Clin Oncol*. 2017;35:1061-1069.
31. Yeo B, Dowsett M. Neoadjuvant endocrine therapy: Patient selection, treatment duration and surrogate endpoints. *Breast*. 2015;24(Suppl 2):S78-83.
32. Muñoz M, Prat A. Implementing preoperative endocrine therapy in breast cancer. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1390-1392.
33. Yamamoto Y, Goto-Yamaguchi L, Takeno M, Yamamoto-Ibusuki M. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive primary breast cancer. *Chinese Clinical Oncology*. 2020;9(3):30.
34. Untch M, Banys-Paluchowski M, Brucker SY, Budach W, Denkert C, Ditsch N, et al. Treatment of early breast cancer: The 18th St. Gallen International Breast Cancer Consensus Conference against the Background of Current German Treatment Recommendations. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2023;83(9):1102-1116.
35. Spring LM, Gupta A, Reynolds K, Gadd M, Ellisen L, Isakoff S, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(11):1477-1486.
36. Wu P, Lv W. Concurrent neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in HR+HER2- breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1254213.
37. Matsunuma R, Watanabe T, Hozumi Y, Koizumi K, Ito Y, Maruyama S, et al. Preoperative concurrent endocrine therapy with chemotherapy in luminal B-like breast cancer. *Breast Cancer*. 2020;27:819-827.
38. Sugiu K, Iwamoto T, Kelly CM, Watanabe N, Motoki T, Ito M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without concurrent hormone therapy in estrogen receptor-positive breast cancer: NACED-Randomized Multicenter Phase II Trial. *Acta Med Okayama*. 2015;69:291-299.
39. Royce M, Bachelot T, Villanueva C, Özgüroglu M, Azevedo SJ, Cruz M, et al. Everolimus plus endocrine therapy for postmenopausal women with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: A clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(7):977-984.
40. Saura C, Hlauschek D, Oliveira M, Zardavas D, Jallitsch-Halper A, de la Peña L, et al. Neoadjuvant letrozole plus taselisib versus letrozole plus placebo in postmenopausal women with oestrogen receptor-positive, HER2-negative, early-stage breast cancer (LORELEI): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(9):1226-1238.
41. Gil-Gil M, Alba E, Gavilá J, de la Haba-Rodríguez J, Ciruelos E, Tolosa P, et al. The role of CDK4/6 inhibitors in early breast cancer. *Breast*. 2021;58:160-169.
42. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(3):719-729.
43. Abstract P5-16-12: Llombart-Cussac A, Guerrero-Zotano A, Ruiz M, Bermejo B, Gil-Gil M, Juan de la Haba J, et al. Neoadjuvant letrozole plus palbociclib in patients (pts) with hormone receptor (HR)-positive/HER2-negative early breast cancer (EBC) with baseline Ki67 ≥ 20 % and an Oncotype DX Breast Recurrence Score[®] result (RS) ≥ 18 : Dx CARTES. *Cancer Research*. 2022;82(4_Supplement 15):P5-16-12. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-P5-16-12>.
44. Meilin Zhang, Jian Song, Shigang Guo, Feng Jin, Ang Zheng. Adjuvant and neoadjuvant therapy with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2023;30(8):e220365.
45. Curigliano G, Gómez Pardo P, Meric-Bernstam F, Conte P, Lolkema MP, Beck JT, et al. Ribociclib plus letrozole in early breast cancer: A presurgical, window-of-opportunity study. *Breast*. 2016;28:191-198.

46. Martin M, Hurvitz SA, Chan D, Fernandez-Abad M, Petru E, Rostorfer R. Final results of NeoMONARCH: A phase 2 neoadjuvant study of abemaciclib in postmenopausal women with hormone receptor positive (HR+), HER2 negative breast cancer (BC). *Cancer Research*, 2018;78(4) <https://doi.org/10.1158/15387445.SABCS17-PD5-01>.
47. Johnston S, Puhalla S, Wheatley D, Ring A, Barry P, Holcombe C, et al. Randomized phase II study evaluating palbociclib in addition to letrozole as neoadjuvant therapy in estrogen receptor-positive early breast cancer: PALLET Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(3):178-189.
48. Hurvitz SA, Martin M, Press MF, Chan D, Fernandez-Abad M, Petru E, et al. Potent cell-cycle inhibition and upregulation of immune response with abemaciclib and anastrozole in neoMONARCH, phase II neoadjuvant study in HR+/HER2- breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2020;2(3):566-580.
49. Prat A, Saura C, Pascual T, Hernando C, Muñoz M, Paré L, et al. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): An open-label, multicenter, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):33-43.
50. Khan QJ, O'Dea A, Bardia A, Kalinsky K, Wisinski KB, Ruth O'Regan R, et al. Letrozole + ribociclib versus letrozole + placebo as neoadjuvant therapy for ER+ breast cancer (FELINE trial). Disponible en: URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.505.
51. Smith I, Robertson J, Kilburn L, Wilcox M, Evans A, Holcombe C, et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): An open-label, multicenter, parallel-group, randomised, phase 3 Trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1443-1454.
52. Lammers SWM, Meegdes M, Vriens IJH, Voogd AC, de Munck L, van Nijnatten TJA, et al. Treatment and survival of patients diagnosed with high-risk HR+/HER2- breast cancer in the Netherlands: A population-based retrospective cohort study. *ESMO Open*. 2024;9(5):103008.
53. Sheffield KM, Peachey JR, Method M, Grimes BR, Brown J, Saverno K, et al. A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol*. 2022;18:2667-2682.
54. Cardoso F, O'Shaughnessy J, McArthur H, Cortés SJ, Harbeck ML, Telli DW, et al: Phase 3 study of neoadjuvant pembrolizumab or placebo plus chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab or placebo plus endocrine therapy for early-stage high-risk ER+/HER2- breast cancer: KEYNOTE-756. *Ann Oncol*. 2023;34(Suppl 2):S1254-1335.

CIRUGÍA ONCOPLÁSTICA VERSUS CIRUGÍA PRESERVADORA ONCOLÓGICA EN CÁNCER DE MAMA: UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN VENEZUELA

VÍCTOR ACOSTA M, VÍCTOR ACOSTA F, ALBERTO CONTRERAS, JOSÉ NAVARRO M, LILIAN NAVARRO C, BEXAIDA NAVARRO C, CÉSAR RAMÍREZ, ANA RAMÍREZ C, CARMEN E MARÍN, MARTHELENA ACOSTA M, OSCAR MARTÍNEZ, CAROLINA ALBORNETT

CENTRO CLÍNICO DE ESTEREOTAXIA CECLINES, CARACAS. UNIDAD MASTOLOGÍA FAMILIA. PUERTO ORDAZ, UNIDAD MASTOLOGÍA FAMILIAR, CENTRO MÉDICO SIGMA, MÉRIDA, SERVICIO DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA Y MÍNIMAMENTE INVASIVA CLÍNICA LEOPOLDO AGUERREVERE, SERVICIO DE CIRUGÍA.

En este artículo original, publicado en el número 3 del volumen 36, año 2024, se omitió involuntariamente el nombre del coautor César Ramírez.

Ofrecemos disculpas por este error. La versión corregida fue reemplazada en la página Web de nuestra revista.

PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. 17ª Conferencia Internacional sobre Cáncer de Mama, Ginecología e Inmuno-oncología BGICC 2025. Del 23 al 24 de enero de 2025. El Cairo, Egipto. Mayor información: <https://bgicc.net/>
2. 19ª Conferencia Internacional sobre Cáncer de Mama de St. Gallen. Del 12 de marzo al 15 de marzo 2025. Austria, Viena. Mayor información: <https://www.sg-bcc.org/>
3. 16ª Simposio Internacional de GEICAM. Del 26 de marzo al 28 de marzo. 2025. Madrid Mayor información: <https://www.simposio-geicam.org>
4. 11th European Conference on Head and Neck Oncology ECHNO 2025. Del 26 de marzo al 29 de marzo 2025. Amsterdam. Mayor información: <https://www.ehns.org/site/all-events-monthly/18-echo/15-echo-2025.html>
5. I Congreso Internacional de Oncología Crítica. Del 27 de marzo al 28 de marzo 2025. Sevilla. Mayor información: <https://semicyuc.org/event/i-congreso-internacional-de-oncologia-critica/>
6. The 2025 ASTRO Annual Refresher Course. Del 09 de abril al 11 de abril 2025. Mayor información: <https://www.astro.org/meetings-and-education/micro-sites/2025/annual-refresher-course> Evento Virtual.
7. 63rd Annual Conference (PTCOG). Del 02 al 07 de junio 2025. Buenos Aires. Mayor información: <https://www.ptcog.site/>
8. ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium. Del 23 al 25 de junio 2025. San Francisco, California. Mayor información: <https://conferences.asco.org/gi/attend>

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