



REVISTA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

PUBLICACIÓN DE LA CÁTEDRA DE ONCOLOGÍA MÉDICA, INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER
Y DE LA COMISIÓN HONORARIA DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER

Contenido

EDITORIAL

"Por que apoyamos y financiamos a esta publicación"

Predisposición hereditaria al cáncer.

Conceptos generales que el Oncólogo debe conocer.

Nora Artagaveytia

Avances en la selección del tratamiento adyuvante en pacientes con tumores luminales.

Cecilia Castillo, Natalia Camejo y Lucia Delgado

Seguimiento de usuarias de ASSE con resultado de PAP patológico.

Dolores Larrosa, Guillermo Rodríguez, Rafael Alonso

Implementación del Score de Fagotti como predictor de citorreducción primaria en cáncer de ovario avanzado. Experiencia preliminar.

Joel Laufer, Santiago Scasso, Isabel Alonso, Jaime Silvera

Recidiva loco-regional del cáncer de colon.

Revisión diagnóstica y terapéutica.

Ruben Daniel Varela, Roberto Taruselli, Gonzalo San Martín, Gastón Cáceres y Ulises Parada

Normas de publicación.

REVISTA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

SERVICIO DE ONCOLOGÍA CLÍNICA | INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER

Consejo editorial

Dra. **Cecilia Castillo**
Dr. **Mauricio Cuello**
Dra. **Lucía Delgado**
Dr. **Gabriel Krygier**
Dr. **Álvaro Luongo**
Dr. **Luis Ubillos**
Dr. **Mario Varangot**

Publicación Oficial:

Cátedra de Oncología Clínica
Instituto Nacional del Cáncer (INCA)
Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (CHLCC)

Dirección General:

Dra. Lucía Delgado, Dr. Álvaro Luongo

Redactor Responsable: Dr. Diego Touya

Secretaría de Redacción: Mercedes Achard (CHLCC)

© **Cátedra de Oncología Clínica • Instituto Nacional del Cáncer**
Diciembre 2017. Montevideo, Uruguay.

Publicación de distribución gratuita, sin valor comercial,
entre Oncólogos y médicos relacionados a la Incolegía.

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA
Hospital de Clínicas «Dr. Manuel Quintela»
Avenida Italia s/n. Montevideo, 11.600. Uruguay.
Telefax: (598) 2487 2075
Correo electrónico: onco_cli@hc.edu.uy
Sitio web: www.oncologiamedica.hc.edu.uy

INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER
Juanicó 3265
Montevideo - Uruguay
(+58) 2486 0098
direccion.inca@asse.com.uy

Edición: SerGráficos

Impresión: Marta Pérez Ríos - Impresos DIB
Impreso en Montevideo, Uruguay [Printed in Montevideo, Uruguay]
Depósito Legal: 373.336 / 18
ISSN 1688-6623

La medicina es una ciencia en permanente cambio. Los autores han revisado todo el contenido de sus presentaciones y han procurado brindar una visión actualizada en la misma. No obstante, los conceptos vertidos en cada artículo son responsabilidad directa de los colaboradores que han participado en su elaboración. Es responsabilidad del médico tratante la adecuación de las decisiones diagnósticas y terapéuticas a la realidad de cada paciente. Los editores, los autores y los colaboradores deslindan toda responsabilidad por daños inflingidos a terceros a causa de decisiones adoptadas en base a interpretaciones de esta publicación.

Siempre se agradece la difusión del contenido de esta revista y se permite su reproducción parcial únicamente cuando lo autoricen por escrito los autores, no sea con fines de lucro o comerciales y se envíe copia de lo publicado a la Dirección editorial

Contenido

- 2 EDITORIAL
"Por qué apoyamos y financiamos a esta publicación"
- 3 Predisposición hereditaria al cáncer.
Conceptos generales que el Oncólogo debe conocer.
Nora Artagaveytia
- 13 Avances en la selección del tratamiento adyuvante en
pacientes con tumores luminales.
Cecilia Castillo, Natalia Camejo y Lucia Delgado
- 18 Seguimiento de usuarias de ASSE con resultado de PAP
patológico
Dolores Larrosa, Guillermo Rodríguez, Rafael Alonso
- 22 Implementación del Score de Fagotti como Predictor de
Citorreducción Primaria en Cáncer de Ovario Avanzado.
Experiencia Preliminar.
Joel Laufer, Santiago Scasso, Isabel Alonso,
Jaime Silvera
- 31 Recidiva loco-regional del cáncer de colon.
Revisión diagnóstica y terapéutica.
Ruben Daniel Varela, Roberto Taruselli, Gonzalo San
Martín, Gastón Cáceres y Ulises Parada
- 45 Normas de publicación

“Por qué apoyamos y financiamos a esta publicación”

Es indiscutible la incidencia del cáncer en nuestro país. Estamos posicionándonos en que el cáncer va a ser nuestra primera causa de muerte. Sin duda las enfermedades no transmisibles son uno de los peores flagelos del mundo y en estos días el Uruguay, y en particular Montevideo, han tomado un papel muy importante en desarrollar políticas que permitan cambiar estos índices a nivel local, regional y mundial.

La investigación clínica es uno de los desafíos más importantes para la eventual cura del cáncer. El gran dilema es cómo financiar esa investigación. Es el concepto de esta Comisión utilizar todas las herramientas posibles para fomentar lo que a nuestro entender es la herramienta más importante.

El dicho que la “investigación cura el cáncer” no es un dicho, es una realidad. El dicho de que “prevenir es mejor que curar” es otra realidad irrefutable. El dicho de que la “enfermedad es un problema de los médicos y que la salud es un problema de todos” lo es en sí mismo.

Por ese motivo la Comisión Honoraria trabaja en las campañas de prevención, las campañas de educación, en el Registro Nacional de Cáncer y en la educación continua tanto a nivel académico como a nivel poblacional.

Hoy por hoy la investigación clínica independiente y la financiación de la misma como la financiación de los medios bibliográficos como las revistas que publiquen esas investigaciones se han siempre realizado con apoyos de la industria.

Esta Comisión está convencida que al promover y financiar esta Revista de Oncología Médica está permitiendo a los investigadores uruguayos tener un lugar de difusión de sus trabajos y de sus tesis y objetivos en forma independiente de otro tipo de intereses que no sean los intereses puramente científicos y académicos.

Si bien esta Revista surge como una revista de oncología médica, es interés de esta Comisión apoyar y posibilitar la expresión científica a través de ella de todas las áreas afines a la cancerología.

Por lo tanto reiteramos el compromiso de esta Comisión Honoraria al apoyo, no sólo de la investigación clínica que realizamos anualmente, sino a seguir apoyando la edición de este tipo de revistas médicas, promoviendo y estimulando a que los científicos uruguayos tengan un ámbito para la difusión de sus trabajos.

PROF. DR. ALVARO LUONGO

Presidente de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer

Predisposición hereditaria al cáncer

Conceptos generales que el Oncólogo debe conocer

Nora Artagaveytia Cópola

Resumen

La predisposición hereditaria al cáncer corresponde al 5-10% de los cánceres pero sus implicancias a nivel individual, familiar, social y del sistema de salud, le confieren gran relevancia. El abordaje debe ser a través de un equipo interdisciplinario de salud idóneo en asesoramiento oncogenético, con el objetivo de detectar familias con riesgo genético aumentado de desarrollar cáncer e implementar estrategias individualizadas de prevención y reducción de riesgo.

Actualmente, se conocen la mayoría de los genes involucrados en los más de 200 síndromes reportados y se dispone de tecnologías para la detección de mutaciones patogénicas. La secuenciación de nueva generación (NGS) permite el análisis del gen completo así como de paneles multigenes para la evaluación simultánea de varios genes potencialmente responsables de la enfermedad.

El objetivo del artículo es describir las generalidades genéticas y clínicas de la predisposición hereditaria al cáncer, el abordaje del consejo genético así como discutir los beneficios y limitaciones de los estudios de secuenciación.

Palabras clave: predisposición hereditaria al cáncer, consejo genético, test genético

Abstract

The inherited predisposition to cancer corresponds to 5-10% of cancers, but their implications at the individual, family, social and health system level confer great significance. The approach must be through an interdisciplinary health team expert in oncogenetic counseling, with the goal of detecting families with increased genetic risk of developing cancer and implementing individualized prevention and risk reduction strategies.

Currently, most of the genes involved in the more than 200 reported syndromes are known and technologies for detecting pathogenic mutations. New generation sequencing (NGS) allows the analysis of the complete gene as well as multigene panels for the simultaneous evaluation of several genes potentially involved in the disease. The aim of the article is to describe the genetic and clinical generalities of hereditary predisposition to cancer, to approach genetic counseling, and to discuss the benefits and limitations of sequencing studies.

Keywords: hereditary cancer predisposition, genetic counseling, genetic testing

Resumo

A predisposição hereditária ao câncer corresponde a 5-10% dos cânceres, mas suas implicações nos níveis individual, familiar, social e do sistema de saúde conferem grande relevância. A abordagem deve ser feita através de uma equipe de saúde interdisciplinar adequada para aconselhamento oncogenético, com o objetivo de detectar famílias com maior risco genético de desenvolver câncer e implementar estratégias de prevenção e redução de risco individualizadas.

Nora Artagaveytia Cópola

Médica Oncóloga, PhD en Ciencias Biomédicas

Prof. Adj. Depto. Básico de Medicina

Hospital de Clínicas piso 15, Facultad de Medicina

Tel. 2487 1515 int 2191

FAX. 2480 0244

Atualmente, a maioria dos genes envolvidos nas mais de 200 síndromes relacionadas são conhecidas e tecnologias disponíveis para a detecção de mutações patogênicas estão disponíveis. O seqüenciamento de nova geração (NGS) permite a análise do gene completo, bem como painéis multigenes para a avaliação simultânea de vários genes potencialmente responsáveis pela doença.

O objetivo do artigo é descrever as generalidades genéticas e clínicas da predisposição hereditária ao câncer, a abordagem do aconselhamento genético, bem como discutir os benefícios e as limitações dos estudos de seqüenciamento.

Palavras-chave: predisposição hereditária ao câncer, aconselhamento genético, teste genético

IMPORTANCIA DEL TEMA

La Predisposición Hereditaria al Cáncer (PHC) representa entre un 5-10% del total de los cánceres. Si bien no es una situación frecuente, es importante por la implicancia que tiene a nivel de la familia afectada así como a nivel del sistema de salud. Dada la elevada incidencia de cáncer en nuestro país, la PHC determina un número importante de personas en riesgo de desarrollar la enfermedad. En estas familias con elevada sospecha clínica de presentar esta entidad, es relevante la detección de la alteración genética para asegurar un adecuado asesoramiento personalizado, con vistas a establecer estrategias de prevención, reducción de riesgo y detección oportuna del cáncer así como soporte psicológico. La identificación de los individuos con riesgo genético de desarrollar cáncer permitiría descender la mortalidad al lograr la adherencia a programas de prevención y diagnóstico oportuno así como un uso racional de los recursos en salud disminuyendo los costos de tratamientos oncológicos.

En este artículo abordaremos las características clínicas de las PHC, tipos de alteraciones génicas y conceptos generales sobre asesoramiento oncogenético y estrategias de prevención.

BASES GENÉTICAS

En la PHC la mutación génica ocurre a nivel germinal (óvulo o espermatozoide) y por lo tanto es transmitida a la prole. El individuo que heredó la mutación tie-

ne todas las células de su organismo afectadas. Dado que esta es transmitida generalmente por uno de los progenitores, sólo un alelo del gen afectado se encuentra alterado. En general, la función de la proteína codificada por ese gen está preservada y sólo se pierde al alterarse el otro alelo. Esta segunda alteración es al azar y puede corresponder a una nueva mutación o a pérdida del alelo. Esta característica de alteración secuencial de los alelos, hace que la PHC se comporte como recesiva aunque la forma de herencia de la mutación es *autosómica dominante*. Según el modelo de herencia Mendeliano (monogénico) existe un 50% de probabilidad que se herede la alteración génica y que se manifieste la enfermedad. Hasta la fecha, se han descrito aproximadamente 200 síndromes de susceptibilidad genética al cáncer que en su mayoría siguen este tipo de herencia. Sin embargo, el cáncer es una enfermedad compleja, se sabe que también puede seguir un modelo poligénico de herencia, así como estar influenciada por mecanismos epigenéticos. Este tipo de carcinogénesis sigue el modelo de Knudson en "dos golpes" o "dos hits" y está en la base de la PHC ^(1,2,3,4).

El desarrollo del cáncer en un contexto de susceptibilidad genética puede ser variable y depende de la penetrancia de los alelos afectados. Asimismo, la expresividad de la enfermedad (intensidad con la que se expresa el genotipo) puede ser variable y en una misma familia pueden encontrarse variaciones en la edad de aparición del cáncer, tipo de tumor, localización, evolución, entre otros. Describiremos algunas definiciones y conceptos útiles a considerar en la evaluación oncogenética.

Penetrancia

Se denomina *penetrancia* al porcentaje de individuos con un genotipo dado que presentan el fenotipo correspondiente. Esta es completa cuando se alcanza el 100% de individuos e incompleta si este porcentaje es menor. Por ejemplo, un individuo presenta un alelo que determina una enfermedad autosómica dominante pero es fenotípicamente normal.

Los alelos de alta penetrancia son relativamente poco frecuentes en la población pero se asocian a un riesgo elevado de desarrollo de cáncer. Sin embargo, el riesgo poblacional atribuible a las mutaciones en estos alelos es bajo. Por el contrario, los alelos de baja penetrancia cuyas variantes genéticas (SNP, Single Nucleotide Polymorphism) son frecuentes en la población, se asocian a un riesgo discreto de desarrollo de cáncer pero el riesgo poblacional atribuible es mayor. ^(4,5)

Alelos de susceptibilidad al cáncer

Alelos de alta penetrancia

El estudio tradicional de los alelos de alta penetrancia fue mediante *análisis de ligamiento y clonaje posicional*. El análisis de ligamiento trata de determinar la posición del alelo en el cromosoma en relación a uno o más marcadores genéticos. Este análisis se basa en el principio de co-segregación de localizaciones cromosómicas (*loci*) cercanas. Cuanto más cercanos entre sí estén estos loci más probabilidad existe de que co-segreden juntos, y que esta transmisión no sea por azar. El test estadístico utilizado para evaluar el ligamiento es el LOD Score (Logarithm (base 10) of Odds, Logaritmo de las Probabilidades Relativas de Ligamiento). Los valores de LODs que se consideran significativos son mayores de 3, e implica que la probabilidad de que estos genes estén ligados es 1000 veces mayor que con respecto a que no estén ligados.^(4,5)

Con este tipo de análisis se han identificado varios genes de susceptibilidad al cáncer, como son: BRCA1 y BRCA2 para mama y ovario; MLH1 y MSH2 para cáncer de colon no polispósico o CDKN2A para melanoma hereditario.

Tomando como ejemplo el cáncer de mama hereditario, las mutaciones en los genes BRCA1/2 se consideran clínicamente relevantes cuando se asocian a un claro patrón familiar. Estas mutaciones en general son corrimientos del marco de lectura del ADN (*frameshift*) o mutaciones sin sentido (*nonsense*) y traen como consecuencia una clara disrupción de la función del gen. Las variantes en estos genes denominadas de *significado incierto* (VUS, variant of uncertain significance) o *sin significado clínico* pueden no presentar una clara agregación familiar. Una proporción importante de esas VUS corresponden a mutaciones con cambio de sentido (*missense*) y su implicancia funcional en el gen dependerá del tipo de cambio aminoacídico que presente. Es de destacar, que la distribución de estas variantes es similar a la esperada para las variantes raras, por lo cual podrían tener algún significado clínico aun no totalmente establecido. Definir estas variantes sólo por la agregación familiar, llevaría a perder el potencial significado clínico de las mismas. El aumento de la casuística permitirá determinar el real valor de estas variantes.

Alelos raros de penetrancia moderada

Estas variantes raras son de baja frecuencia pero no tanto como las mutaciones deletéreas (<0,1%) ni tan frecuentes como las variantes polimórficas (>1%), y su contribución al riesgo de susceptibilidad genética al cáncer es pequeña. Por este motivo, estas variantes no son detectadas por los análisis de ligamiento

habituales y se han identificado mediante las nuevas tecnologías de resecuenciación de genes así como de estudios de asociación de todo el genoma (GWAS, Genome Wide Association Study). La estrategia de estudio para estas variantes se basa en su identificación en las poblaciones afectadas y luego el análisis de su frecuencia en poblaciones control adecuadas.^(4,5,6)

Según la hipótesis de participación de estas variantes en enfermedades crónicas como el cáncer, una proporción significativa de la susceptibilidad a estas enfermedades se debe a la suma de efectos de variantes de baja frecuencia dominantes e independientes presentes en diferentes genes. Cada una de estas variantes otorgaría un incremento moderado pero detectable del riesgo relativo de padecer la enfermedad. Estas variantes pueden corresponder a polimorfismos de única base (SNP, Single Nucleotide Polymorphism) o a mutaciones.⁽⁵⁾

Mediante resecuenciación de genes candidatos que codifican para proteínas de las vías alteradas en genes de alta penetrancia, se han identificado muchos de estas variantes raras. Son ejemplo las variantes de moderada penetrancia identificadas en genes involucrados en las vías de BRCA1/2: CHEK2, PALB2, ATM y BRIP1. Otras variantes se han identificado en genes vinculados a las vías del gen APC, asociado a la susceptibilidad al desarrollo de adenomas colorectales: AXIN1 y CTNNB1.^(4,5)

Alelos comunes de baja penetrancia

La evidencia de la contribución de las variantes polimórficas a la susceptibilidad al cáncer ha surgido más recientemente aunque se propone desde hace varios años. Al igual que con las variantes raras, el análisis de ligamiento convencional no tiene suficiente poder para detectar efectos pequeños de estas variaciones, por lo que la estrategia para su identificación sería también mediante estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) en casos y controles.

Muchas de las variantes encontradas asociadas a diferentes enfermedades en los múltiples estudios de GWAS, han presentado un OR de tan solo 1,2 o 1,5. El desafío para la identificación de estas variantes es desarrollar estudios con muchos individuos y reproducibles, para alcanzar potencia estadística. Asimismo, habría que estudiar un número importantes de SNPs para evitar falsos positivos, así como considerar efectos confusores como es la sub-estructura genética de la población. En general, en este tipo de estudios se seleccionan variantes ubicadas en regiones de interés de los genes (codificantes o reguladoras) para su correlación fenotípica.^(4,5,7)

¿CUANDO SE SOSPECHA UN CÁNCER HEREDITARIO?

El cáncer hereditario presenta ciertas características que lo distinguen del cáncer esporádico. Debemos recordar que más del 90% de los cánceres son esporádicos, en su desarrollo el ambiente y los hábitos tienen un rol importante. Aunque en el 10% de los casos podemos encontrar una agregación familiar, sólo en el 3-5% tiene un claro patrón hereditario y logramos identificar el gen mutado. Como ya mencionamos, el reconocimiento de un cáncer hereditario es importante desde el punto de vista sanitario. Toda persona en la cual se sospeche un cáncer hereditario o integre una familia con posible PHC, debe ser referida a una consulta de oncogenética para que los expertos puedan asesorarla y estimar los riesgos de desarrollar cáncer.

Las características más relevantes del cáncer hereditario son:

- 1) *Agregación familiar.* Varios integrantes de una misma familia han presentado o presentan cánceres, con una incidencia que sobrepasa el mero azar. Esta es una de las características que alerta a las personas y principal motivo de consulta.
- 2) *Todas las generaciones están afectadas.* Debido a su forma de transmisión mendeliana, se encuentran individuos afectados en generaciones sucesivas. Este efecto puede ser más difícil de constatar en familias poco numerosas por lo cual no debe descartarse el diagnóstico en estos casos.
- 3) *Ocurrencia de un mismo tipo de tumor.* En general se observa la ocurrencia de un mismo tipo de tumor o grupo de tumores en generaciones sucesivas. Por ej. mama y ovario, colon, estómago. Si bien predomina un mismo tipo de tumor, es importante conocer cuáles son los tipos de cáncer que pueden verse asociados para identificar el Síndrome de PHC.
- 4) *Aparición de cáncer a edad temprana.* Esta también es una de las características más llamativas. En general la incidencia de cáncer aumenta con la edad, en estos casos los tumores aparecen a edades inusualmente más jóvenes que en la población general. Por ejemplo, el cáncer de colon esporádico tiene un pico de incidencia en mayores de 60 años, mientras que en el Síndrome de Lynch la edad de aparición del cáncer es sobre los 40 años. De la misma manera, se debe sospechar una predisposición

hereditaria al cáncer de mama cuando la enfermedad aparece antes de los 50 años.

- 5) *Aparición de cáncer en género que usualmente no lo presenta.* Es el caso del cáncer de mama en el hombre.
- 6) *Bilateralidad.* En el caso de órganos pares se puede ver la afectación de ambos, en forma sincrónica o metacrónica. Es el caso del cáncer mamario, retinoblastoma, cáncer renal.
- 7) *Multifocalidad.* El cáncer hereditario puede presentarse con varios focos extendidos en el órgano afectado.
- 8) *Desarrollo de varios cánceres en un mismo individuo.* Se debe pensar en una PHC cuando los cánceres que aparecen son primarios. Para ello es importante descartar que no sea una recaída de un tumor anterior o que no esté vinculado a un tratamiento previo antineoplásico.

Para plantear la presencia de un SPHC, se deben cumplir varias de las características antes mencionadas. Asimismo, es importante conocer la agregación de cánceres en algunos síndromes para identificarlo en vistas al estudio genético. Se han identificado cerca de 200 síndromes de PHC. Afortunadamente, se conoce el (los) gen(es) involucrado(s) lo que permite la búsqueda de mutaciones en el individuo afectado y en los familiares sanos.⁽⁴⁾

La mayoría se transmiten en forma autosómica dominante con penetrancia variable, pero se reconocen algunas formas con herencia autosómica recesiva (Ej. Anemia de Fanconi, Xeroderma-Pigmentosum, Ataxia-Telangiectasia)

Si bien existen elementos generales de sospecha de una predisposición hereditaria al cáncer, se han elaborado criterios diagnósticos específicos para la identificación de los diferentes Síndromes. Estos criterios, básicamente clínicos, han sido elaborados por expertos en las diferentes áreas y pueden presentar alguna variación de un síndrome a otro. Su principal utilidad es de ayuda al clínico para identificar esta situación, así como evaluar riesgo o indicar un estudio genético confirmatorio. Esta fuera del objetivo de este artículo la descripción particular de estos síndromes.

En la Tabla 1 se describen los Síndromes de predisposición hereditaria al cáncer más frecuentes así como los genes involucrados y tipo de herencia.

TABLA 1. Síndromes de predisposición hereditaria al cáncer más frecuentes

Síndrome	Genes responsables	Locus	Tipo de Herencia	Penetrancia	Incidencia	Tipo de genes
Cáncer de mama/ ovario	BRCA1/BRCA2	17q21.1 13q12.3	AD	60%	1/500-1/2500	GST REP ADN (Recombinación Homóloga)
Cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC), Sínd.de Lynch	MLH1 MSH2 MSH6 PMS2 PMS1 MLH3	3p22.2 2p21-p16 2p16.3 7p22.1 2q32.2 14q24.3	AD	80-90%	1/200-1/1000	REP ADN (mismatch repair, mmr)
Poliposis Adenomatosa Familiar	APC	5q21-q22	AD	100%	1/6000-1/13000	GST
Sindr. de Peutz-Jeghers	STK11	19p13.3	AD	95-100%	1/120000	GST
Poliposis juvenil	SMAD4 BMPR1A	18q21.1 10q23.2	AD	90-100%	1/100000	GST
Tumor de Wilms familiar	WT1	11p13	AD	100%	1/10000	GST
Síndrome de Li-Fraumeni	TP53	17p13.1	AD	90-95%	Raro	GST
Melanoma Maligno familiar	CDKN2A CDK4	9p21 12q14	AD	30% a los 50 años 97% a los 80 años	1/10000	GST
Retinoblastoma	RB1	13q14.1	AD	90%	1/13500-1/25000	GST
Neoplasia Endócrina Múltiple tipo1	MEN1	11q3	AD	100% a los 60 años	2-10/10000	GST
Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 2	RET	10q11.2	AD	70-100%	1/25000	ONC
Neurofibromatosis1	NF1	17q11.2	AD	100%	1/3500	GST
Neurofibromatosis2	NF2	22q12.2	AD	100% a los 60 años	1/40000	GST
Sindr. de Cowden	PTEN	10q23.31	AD	99%	1/200000	GST
Sínd. de Von Hippel-Lindau	VHL	3p25-p26	AD	90-95%	1/36000-1/45500	GST
Ataxia-Telangiectasia	ATM	11q22.3	AR	100% en homocigotos	1/30000-1/100000	REP ADN (Recombinación Homóloga)
Anemia de Fanconi	FANCA FANCB FANCC FANCD1 FANCD2 FANCE FANCF FANCG FANCI FANCIJ FANCL FANCM	16q24.3 Xp22.31 9q22.3 13q12.3 3p25.3 6p21-p22 11p15 9p13 17q22 2p16.1	AR	100% en homocigoto	1/360000	REP ADN (Recombinación Homóloga)
Xeroderma Pigmentosum	XPA XPC ERCC2 ERCC3 ERCC4 ERCC5 DDB2 POLH	9q22.3 3p25 19q13.32 2q14.3 16p13.12 13q33.1 11p11-p12 6p21.1	AR	100%	1/250000- 1/1000000	REP ADN (Recombinación Homóloga)

AD: autosómico dominante
GST: gen supresor de tumores

AR: autosómico recesivo
ONC: oncogen

REP ADN: gen reparador del ADN

CONSEJO GENÉTICO Y EVALUACIÓN DE RIESGO

Para el abordaje de estudio, asesoramiento y seguimiento de una persona probablemente portadora de una predisposición hereditaria al cáncer así como de su familia, es imprescindible la consulta con expertos en consejo genético. La consejería en oncogenética debe ser abordada por un equipo interdisciplinario integrado por oncólogo, genetista (o especialista en oncogenética) y psicólogo en continua interacción con otros especialistas que se requieran según la estrategia terapéutica o de seguimiento (ej. mastólogo, coloproctólogo, gastroenterólogo, dermatólogo).

El consejo genético consiste en informar al individuo sobre las posibles consecuencias sobre su persona o su descendencia del diagnóstico clínico de PHC así como de los estudios genéticos realizados, y asesorarlo sobre las alternativas derivadas del análisis. Lo ideal es contar con una entrevista explicativa pre-test y otra post-test donde se realizan las recomendaciones de acuerdo al resultado.

A los efectos de conducir el consejo genético, es necesario contar con una adecuada historia familiar, consignando vínculo familiar, la edad al diagnóstico e histología tumoral bien documentada. Es importante consignar también las fechas y lugares de las intervenciones por la eventualidad que se requiera coleccionar material tumoral para estudio. La presencia de otras enfermedades genéticas en la familia también son de interés.

En la primera etapa del asesoramiento y luego de recabado estos datos, se construye un árbol genealógico o *pedigree* de la familia. Esto permite evaluar el tipo de herencia (autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al X), tipo de cáncer y tumores asociados para concluir en un diagnóstico sindromático, apoyados en los criterios arriba mencionados. A los efectos del consejo genético se denomina *propósito* (*proband* en inglés) a la persona que consulta y pone en marcha la construcción del árbol familiar y la consejería genética. Debemos recordar que la persona que consulta no siempre está afectada de cáncer sino que puede ser un familiar sano.

Luego de construido el *pedigree*, se tratará de evaluar si en esa familia se puede reconocer un patrón de herencia de la afección en estudio. Una vez determinado el tipo de herencia se tratará de identificar a que síndrome corresponde basándose en el tipo de tumor predominante así como en los tumores asociados. Es importante recordar que en algunos casos la familia es poco numerosa y es difícil evaluar el patrón de herencia. En esos casos, la presencia de algunos de los criterios de sospecha de una PHC justificaría el estudio genético del propósito.

Estimación del riesgo de desarrollar cáncer

Como se mencionó anteriormente la evaluación del riesgo de desarrollar cáncer comienza con una adecuada y minuciosa historia clínica, relevando los antecedentes personales y familiares de cáncer así como con la construcción del *pedigree* para evaluar el tipo de herencia y síndrome asociado. (4,8). Es necesario para una adecuada agrupación sindromática reconocer el tipo principal de cáncer presente en la familia así como los tumores asociados, basándose en criterios internacionalmente pautados para cada síndrome.⁽⁹⁻¹⁴⁾

De acuerdo al análisis de la historia familiar, las familias pueden clasificarse en diferentes categorías de riesgo:

Familias de bajo riesgo:

Estas son familias que no muestran un patrón hereditario de aparición de cáncer. Si bien pueden existir varios casos de cáncer en la familia, la edad al diagnóstico es similar a los casos esporádicos y los tipos tumorales no se relacionan entre sí. En estos casos puede haber factores ambientales que los determinen.

Familias de riesgo moderado:

En estos casos se encuentran elementos de sospecha de predisposición al cáncer pero no se cumplen los criterios estrictamente o presentan características inconsistentes con un síndrome. Es importante evaluar los elementos a favor y en contra de una PHC para definir el beneficio de realizar un test genético.

Familias de alto riesgo:

Estas familias evidencian un claro patrón de predisposición hereditaria, consistente generalmente con un tipo de herencia autosómica dominante. Aunque el test genético no sea concluyente, estas familias deben ser consideradas como de alto riesgo al recibir asesoramiento genético.

En los últimos años han surgido herramientas informáticas que han desarrollado modelos empíricos de probabilidad de ser portador de una mutación en los genes de susceptibilidad al cáncer. Entre los más utilizados se encuentran el BRCAPRO, BOADICEA (BRCA1/BRAC2) y PREMM 1,2,6 (genes reparadores del ADN MLH1, MSH2 ó MSH6). (15-19)

BRCAPRO

Este modelo fue desarrollado en 1995 por Don Berry y Giovanni Parmigiani.

BRCAPRO es un modelo estadístico para calcular la posibilidad de que un individuo sea portador de una mutación germinal en alguno de los genes BRCA1 y 2. Utiliza un modelo mendeliano de transmisión que asume una herencia autosómica dominante. Se basa en el pedigree y en la incidencia de cáncer de mama y ovario en la familia, incluyendo los casos de cáncer de mama en varón y cánceres de mama bilaterales. Los datos sobre prevalencia y penetrancia se van actualizando en función de lo publicado en la literatura.

Es un modelo de distribución libre y ampliamente utilizado en todo el mundo tanto en asistencia como investigación.

<http://www4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene/>

BOADICEA

El modelo llamado BOADICEA (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm) fue desarrollado por Antoniou et al. (2004, 2008), también es utilizado para calcular el riesgo de cáncer de mama y ovario familiar. Este modelo matemático puede utilizarse tanto para calcular la probabilidad de ser portador de una mutación en los genes BRCA1 y BRCA2 como para estimar el riesgo de desarrollar cáncer de mama u ovario a una edad determinada. Utiliza un análisis de segregación compleja del cáncer de mama y ovario a partir de familias identificadas a partir de estudios de base poblacional de cáncer de mama y de familias con agregación múltiple de cáncer de mama y/o ovario, en las que se ha determinado la presencia de alteraciones patogénicas en los genes BRCA1 y BRCA2.

Se basa en el software de análisis de árboles genealógicos MENDEL y puede ser utilizado en familias de diferente tamaño y estructura. El modelo puede incorporar datos de detección de mutaciones en diferentes poblaciones así como permite evaluar el efecto de la sensibilidad que aportan las diferentes técnicas utilizadas en el estudio de los genes BRCA1 y BRCA2.

Es un modelo que puede utilizarse on-line requiriendo solo el registro del usuario.

http://www.srl.cam.ac.uk/genepi/boadicea/boadicea_intro.html

PREMM 1,2,6

El modelo PREMM 1,2,6 fue desarrollado en 2011 y modificado en 2013. Permite estimar las posibilidades

de ser portador de una mutación en los genes reparadores del ADN (MMR, mismatch repair genes) y el riesgo específico para cada uno de los tres genes vinculados al Síndrome de Lynch MLH1, MSH2 ó MSH6, basándose en el fenotipo e historia familiar de cada paciente. Utiliza un modelo de regresión logística de múltiples variables polatómicas. Este modelo ha sido validado en pacientes portadores de cáncer colorectal en el marco del Síndrome de Lynch.

Puede ser usado on-line, a través de un interface sencillo proporcionado por el instituto Dana Faber, que permite el cálculo del modelo PREMM 1,2,6.

<http://dana-farber.prod.dfciddev.org/pat/cancer/gastrointestinal/crc-calculator/default.asp>

ESTUDIO GENÉTICO

Los estudios genéticos para la detección de una PHC no son apropiados para aplicarse a nivel poblacional. Estos deben ser indicados cuando existe fuerte sospecha clínica que un individuo o una familia pueden ser portadores de una susceptibilidad genética al cáncer según los criterios arriba mencionados.

Asimismo, se recomienda que los estudios de susceptibilidad genética se realicen cuando los resultados del test puedan ser interpretados de forma fácil y fiable así como cuando ayuden al diagnóstico o a la estrategia terapéutica hacia el paciente o familiares en riesgo.

Un aspecto importante a considerar es a quien debe realizarse el estudio genético en primer lugar. Es así que, se debe seleccionar la persona de la familia con mayor probabilidad de ser portadora de la mutación, es decir aquella afectada por la enfermedad. Este integrante de la familia en quien se diagnostica la mutación mediante test genético se denomina *caso índice*. En muchos casos el caso índice es la misma persona que consulta (propósito) pero en otros casos no es así y habrá que seleccionarlo dentro de la familia.

Una vez que la mutación es identificada, se procede a estudiar a los demás integrantes de la familia no afectados, previo consentimiento, con el objetivo de evaluar el riesgo individual de desarrollar cáncer y asesorar sobre estrategias de prevención y reducción de riesgo.

Técnicas diagnósticas

Actualmente la técnica más utilizada para la detección de mutaciones en los genes de susceptibilidad al cáncer es la *secuenciación* con equipamiento de nueva generación que permite el análisis simultáneo de varios

genes y muestras (NGS: Next Generation Sequencing). Sin embargo, una vez conocida la mutación presente en la familia, para el estudio de los demás integrantes se puede utilizar el análisis de secuenciación tradicional (método de *Sanger*) que tiene un costo menor. Para la identificación de grandes rearrreglos se utiliza la técnica denominada *Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification* (MLPA) que permite detectar cambios en el número de copias de la secuencia en estudio.⁽²⁰⁾

Si bien cada síndrome de PHC se asocia más frecuentemente a la alteración de un gen o grupos de genes (Tabla 1), el secuenciado exhaustivo de los mismos puede no evidenciar mutaciones. En estos casos pueden ser otros los genes involucrados y podría ser útil el análisis de un *panel de genes*, que pueden estar asociados a la enfermedad. En este sentido, para el cáncer de mama y para el Síndrome de Lynch, existen *paneles multigenes* utilizados para completar el test genético.^(11,12,20) Asimismo, hay disponibles paneles multigenes que comprenden a la mayoría de los genes de susceptibilidad al cáncer para una evaluación global de la persona. Comentaremos más adelante algunas dificultades que plantean estos paneles.

Beneficios y limitaciones de los estudios genéticos

El objetivo de realizar el estudio genético es detectar la mutación que determina la enfermedad en una familia, y poder estudiar a sus miembros identificando a los portadores de la misma y a quienes no lo son. Esto permitirá que los portadores sanos se beneficien de estrategias de seguimiento estricto para un diagnóstico oportuno así como de reducción de riesgo. Los no portadores ya no tendrán la carga emocional que implica saber que pueden desarrollar o transmitir a su descendencia la enfermedad.

El estudio genético puede ser concluyente y por lo tanto se identifica una variante patogénica (mutación), ya sea previamente reportada en la literatura o no. Al contar con esta información se puede estudiar a todos los miembros de la familia que expresen su consentimiento para hacerlo. Es importante estudiar a los miembros sanos de la familia como ya se mencionó por las conductas posteriores a tomar.

Dadas las implicancias psicoemocionales de esta información, ésta debe ser brindada por un equipo de trabajo que incluya psicólogos entrenados en el tema. En general, el *probando* es quien colabora con el equipo para transmitir a la familia la información. El profe-

sional que brinda la información deberá identificar la situación emocional de la persona y la necesidad de demanda de información, así como facilitar que manifieste sus preocupaciones.^(4,8)

En otros casos el estudio genético puede ser negativo, no identificándose una mutación o identificándose una *variante de significado incierto* (VUS) sobre la cual no hay aún evidencias significativas de que determine la enfermedad pero existen reportes que la vinculan. En este último caso se debe hacer un seguimiento periódico de la literatura para conocer si se le ha asignado valor patogénico a la misma. De todas maneras, en ambas situaciones, se deben plantear medidas de seguimiento tendientes a un diagnóstico oportuno. Es estas situaciones es donde puede ser de utilidad el análisis mediante paneles multigenes, en busca de una mutación en otro gen que pueda contribuir a la predisposición hereditaria al cáncer.^(4,20,21,22,23)

La interpretación de los resultados del análisis de un panel multigenes plantea grandes desafíos, dado que incorpora numerosos genes de moderada penetrancia con utilidad clínica limitada. Asimismo, es frecuente la identificación de múltiples variantes de significado incierto y mutaciones sin significado clínico asignado que requieren cautela en el asesoramiento.^(20,21,22,24)

La concientización de la necesidad de estudio de esta entidad a nivel del colectivo médico y de la población es un gran avance para la asistencia de estas familias pero requiere siempre la intervención de un equipo de trabajo idóneo en el área de oncogenética. El descenso en los costos de estos estudios y en particular de los paneles multigenes, hace más accesible estos estudios pero también la oferta de los mismos por diferentes empresas. Para garantizar una correcta identificación y asesoramiento de las personas en riesgo genético de desarrollar cáncer así como la implementación de estrategias de prevención adecuadas, se debe evitar el análisis "directo al consumidor" sin la intervención de un equipo de salud idóneo.^(22,24,25)

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (American Society of Clinical Oncology, ASCO) recomienda dirigir el test genético de acuerdo a la sospecha clínica del Síndrome implicado en la familia y considerar el panel multigenes cuando los genes implicados pueden ser varios, considerando las dificultades de interpretación ya mencionadas. En este sentido, plantea la necesidad de profundizar en el conocimiento de las implicancias de mutaciones en genes de alta penetrancia no esperados así como en el valor de las VUS.⁽²¹⁾

PREVENCIÓN Y REDUCCIÓN DE RIESGO

El objetivo principal del asesoramiento oncogenético es disminuir la mortalidad por cáncer en portadores de una PHC. El equipo de asesores deberá plantear las estrategias de prevención y reducción de riesgo adecuadas a la situación de cada familia.

Estas estrategias pueden variar en función del Síndrome y su eficacia también, por lo que se debe informar y discutir ampliamente con la familia sobre la oportunidad y beneficio de las mismas. ⁽²⁶⁻³¹⁾

Globalmente, las estrategias pueden ser de tres tipos:

- a) Seguimiento clínico estricto para la detección oportuna de tumores: incluye un correcto y exhaustivo examen clínico así como la paraclínica que corresponde (ej. Mamografía, Resonancia Nuclear Magnética y ecografía trans-vaginal en el Síndrome de mama y ovario; fibrocolonoscopia, ecografía trans-vaginal y abdominal en el Síndrome de Lynch).
- b) Quimioprevención: mediante el consumo de medicamentos que han demostrado disminuir el riesgo de aparición de cáncer (Tamoxifeno para el cáncer de mama) así como también disminuir las lesiones (inhibidores de la ciclo-oxigenasa en la Poliposis Adenomatosa Familiar, FAP).
- c) Cirugía de reducción de riesgo: la cirugía profiláctica puede plantearse en diferentes situaciones y su eficacia puede ser variable, por lo que se debe informar correctamente a la persona. En el caso del Síndrome de mama y ovario se puede plantear la realización de una mastectomía simple, pero la protección no es del 100% dado que puede quedar un pequeño remanente de tejido mamario adherido a la piel. En el caso de la FAP, la colectomía total es la forma más eficaz de reducir el riesgo pero la oportunidad debe ser discutida con la familia dado que la enfermedad comienza a desarrollarse en la infancia, con las implicancias éticas y fisiológicas que implica.

CONCLUSIONES

La predisposición hereditaria posee relevantes implicancias a nivel individual, familiar, social y del sistema de salud, por lo cual el abordaje debe hacerse a través de un equipo interdisciplinario de salud capacitado en el área. La detección de familias con riesgo genético aumentado de desarrollar cáncer así como la implementación de estrategias individualizadas de

prevención y reducción de riesgo permitirá disminuir la mortalidad por esta patología.

La secuenciación de nueva generación (NGS) ha logrado un gran avance en el conocimiento e identificación de esta entidad, pero plantea un gran desafío al detectar variantes genéticas de significación incierta o desconocida que requieren aun más investigación clínica antes de categorizarlas como responsables de la enfermedad. La disminución del costo y el aumento de oferta de estas tecnologías no debería anteponerse a la contención y asesoramiento del individuo y la familia por un equipo de salud experto en oncogenética.

Bibliografía

1. Prat J, Morin, Jeffrey M, Trent, Francis S, Collins y Bert Vogelstein. Bases Genéticas del Cáncer, en Harrison Principios de Medicina Interna, McGraw Hill Eds. 18° Edición en español, 2012, vol 1, Cap 83., pp 663-672.
2. Alfred G. Knudson, JR. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1971; 68 (4): 820-823.
3. M. Baiget, O. Díez, B. Campos y M.C. Alonso. Bases moleculares del cáncer de mama hereditario. Rev Senología y Patol Mam 2001;14(1): 20-24.
4. Fernando Bandrés Moya, Ed. Planteamientos básicos del cáncer hereditario: principales síndromes. Colección Docencia Universitaria, Coordinador de la Monografía, Miguel Urioste Azcorra. Fundación Tejerina. Fundación Instituto Roche, España. 2011. Disponible en: https://www.institutoroche.es/recursos/publicaciones/148/planteamientos_basicos_en_cancer_hereditario_principales_sindromes
5. Walter Bodmer and Carolina Bonilla. Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases. Nat Genet, 2008; 40(6): 695-701.
6. Pharoah, P. D., Dunning, A. M., Ponder, B. A. et al.: "Association studies for finding cancer-susceptibility genetic variants". *Nat Rev Cancer*, 4, 850-860, 2004
7. The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. Nature. 2007; 447:661-678.
8. Martha Orozco Quiyono, Octaviano Domínguez Márquez y Saúl Cano Colín. Aspectos médicos y bioéticos en el asesoramiento genético del cáncer hereditario. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas 2008;13(3):131-8.
9. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. Clin Genet, 2009;76:1-18.
10. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol 2015;110:223-262.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-risk Assessment: Colorectal, version 1.2017.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-risk Assessment: Breast and ovarian, version 2.2015.
13. Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, et al: A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. Cancer Res 48:5358-5362, 1988.
14. Chompret A, Brugieres L, Ronsin M, et al: P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. Br J Cancer 2000; 82:1932-1937.

15. Parmigiani G, Berry DA, Aquilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet.* 1998;62(1):145-148.
16. CyrillicSoftware. About BRCAPro in Cyrillic 3. Wallingford, UK. <http://www.apbenison.com/cherwell-scientific/support/cy3brca.htm>. Acceso Julio 2017.
17. Eitan Amir, Orit C. Freedman, Bostjan Seruga and Gareth Evans. Assessing women at high risk of breast cancer: A review of risk assessment models. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102: 680-691.
18. Antoniou AC, Hardy R, Walker L, et al. Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. *J Med Genet.* 2008;45(7):425-431.
19. Kastrinos F, Steyerberg EW, Mercado R, Balmaña J, et al. The PREMM(1,2,6) model predicts risk of MLH1, MSH2, and MSH6 germline mutations based on cancer history. *Gastroenterology.* 2011; 140(1):73-81.
20. Rick Kamps, Rita D. Brandão, Bianca J. van den Bosch et al. Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18, 308; doi:10.3390/ijms18020308
21. Mark E. Robson, Angela R. Bradbury, Banu Arun et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol.* 2015, 33 (31):3660-3667.
22. Thomas Paul Slavin, Mariana Niell-Swiller, Ilana Solomon et al. Clinical application of multigene panels: challenges of next-generation counseling and cancer risk management. *Front. Oncol.* 5:208. doi: 10.3389/fonc.2015.00208.
23. Allison W. Kurian, Emily E. Hare, Meredith A. Mills et al. Clinical Evaluation of a Multiple-Gene Sequencing Panel for Hereditary Cancer Risk Assessment. *J Clin Oncol.* 2014; 32:2001-2009.
24. Cruz-Correa M, Pérez-Mayoral J, Dutil J, et al. Hereditary cancer syndromes in Latino populations: genetic characterization and surveillance guidelines. *Hereditary Cancer in Clinical Practice.* 2017;15:3. doi:10.1186/s13053-017-0063-z.
25. Ortiz AP, López M, Flores LT, Soto-Salgado M, Finney Rutten LJ, Serrano-Rodriguez RA, et al. Awareness of direct-to-consumer genetic tests and use of genetic tests among Puerto Rican adults, 2009. *Prev Chronic Dis* 2011;8(5):A110. http://www.cdc.gov/pccd/issues/2011/sep/10_0220.htm.
26. Lakshmi Manogna Chintalacheruvu, Trudy Shaw et al. Major Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes: a Narrative Review. *J Gastrointest Liver Dis.* June 2017 Vol. 26 No 2: 157-163.
27. María Isabel Achatz, Christopher C. Porter, Laurence Brugières, et al. Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood. *Clin Cancer Res* 2017;23:e107-e114.
28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guidelines for detection, prevention, & risk reduction. Colorectal cancer screening. version 1.2017.
29. Junne Kamihara, Franck Bourdeaut, William D. Foulkes, et al. Retinoblastoma and Neuroblastoma Predisposition and Surveillance. *Clin Cancer Res* 2017;23:e98-e106.
30. Kelly D. Gonzalez, Katie A. Noltner, Carolyn H. Buzin et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: Clinical Characteristics of Families With p53 Germline Mutations. *J Clin Oncol.* 2009, 27:1250-1256.
31. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guidelines for detection, prevention, & risk reduction. Breast Cancer Risk reduction. version 1.2017.

Avances en la selección del tratamiento adyuvante en pacientes con tumores luminales

Cecilia Castillo, Natalia Camejo y Lucía Delgado

Resumen :

Las pacientes con tumores luminales T1-T2N0 y características clínico patológicas que las hagan posibles candidatas al tratamiento con QT pero que obtienen un RS < 11 por Oncotype no se beneficiarán del tratamiento de QT, dado su excelente pronóstico

En un estudio prospectivo con seguimiento menor de 3 años, se evidenció que pacientes con estas mismas características pero 1-3 ganglios positivos y RS < 11 por Oncotype también tienen buen pronóstico en ausencia de QT (SVLE: 98%) , estando pendiente los resultados con un mayor seguimiento

El perfil de expresión génica evaluado por Mammaprint puede identificar pacientes con tumores luminales (RRHH positivas, HER2 negativas) de alto riesgo clínico (ej 1- 3 ganglios positivos, G3 ,etc) que tienen buen pronóstico aún sin el agregado de quimioterapia a la hormonoterapia (SVLM 94.7 % a 5 años)

Palabras clave: Neoplasias de la mama

Abstract:

Patients with T1-T2N0 luminal tumors and clinical pathological features that make them possible candidates for treatment with QT but who obtain an RS <11 by Oncotype will not benefit from QT treatment, given their excellent prognosis

In a prospective study with follow-up of less than 3 years, it was evidenced that patients with these same characteristics but 1-3 positive lymph nodes and RS <11 by Oncotype also have a good prognosis in the absence of QT (SVLE: 98%), pending results with a greater follow-up

The gene expression profile evaluated by Mammaprint can identify patients with luminal tumors (positive RRHH, HER2 negative) of high clinical risk (eg 1- 3 positive nodes, G3, etc) that have good prognosis even without the addition of chemotherapy to hormone therapy (SVLM 94.7% to 5 years)

Keywords: Breast Neoplasms

Resumo:

Os pacientes com tumores luminal T1-T2N0 e características patológicas clínicas que os tornam possíveis candidatos para tratamento com QT, mas obtêm um RS <11 por Oncotype não se beneficiarão do tratamento QT, dado seu excelente prognóstico

Em um estudo prospectivo com acompanhamento de menos de 3 anos, evidenciou-se que pacientes com essas mesmas características, mas 1-3 gânglios linfáticos positivos e RS <11 por Oncotype também têm um bom prognóstico na ausência de QT (SVLE: 98%), resultados pendentes com um maior acompanhamento

O perfil de expressão de genes avaliado por Mammaprint pode identificar pacientes com tumores luminal (RRHH positivo, HER2 negativo) de alto risco clínico (por exemplo, 1-3 nódulos positivos, G3, etc.) que possuem um bom prognóstico, mesmo sem a adição de quimioterapia à terapia hormonal (SVLM 94,7% a 5 anos)

Palavras chave: Neoplasias da Mama

Cecilia Castillo

Médica Oncóloga

Prof. Adj. Dpto. Oncología

Hospital de Clínicas P.B.

Tel 2487 2075

Desde el advenimiento de la mamografía de tamizaje cada vez es más frecuente el diagnóstico de cáncer de mama (CM) precoz, sin embargo estas pacientes presentan también un riesgo de recaída y es para reducir el mismo que se utiliza el tratamiento sistémico adyuvante, el cual puede incluir quimioterapia (QT), hormonoterapia (HT) y terapias dirigidas. Identificar a las pacientes que pueden beneficiarse de cada uno de estos tratamientos es fundamental, dado que a su potencial beneficio se agregan los riesgos asociados a su toxicidad. La probabilidad de beneficio puede estimarse gracias al conocimiento de factores pronósticos y factores predictivos de la eficacia terapéutica. Los factores pronóstico tradicionales se basan en consideraciones anatómicas, como el tamaño tumoral, la extensión locorregional, el compromiso ganglionar, el grado histológico. No debemos olvidar tres factores pronóstico y predictivos de respuesta al tratamiento: los receptores de Estrógeno (RE), de Progesterona (RP) y el HER2. Estos factores se combinan en diferentes algoritmos como el Nottingham Prognostic Indicator (NPI)(1) y el programa informático Adjuvant!Online⁽²⁾ y representan la base de las guías internacionales de tratamiento, incluidas las de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁽³⁾, los criterios de Saint Gallen⁽⁴⁾ y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)⁽⁵⁾. La principal desventaja de este enfoque es que casi el 60% de todas las pacientes con CM precoz recibirán QT adyuvante, pero sólo entre el 2% y el 15% de estas tendrá un beneficio significativo, las demás experimentarán los efectos tóxicos del tratamiento sin un real beneficio⁽⁶⁾.

En la actualidad se comprende mejor la biología tumoral del CM y se reconocen diferentes subtipos moleculares, con implicancias pronósticas y terapéuticas. El advenimiento de las firmas genómicas permitió comprender mejor la heterogeneidad del CM y dio lugar a enfoques de tratamiento sistémico más individualizados^(7,8). Hasta la fecha dos sistemas pronósticos basados en la expresión de genes han sido validados: la prueba de 70 genes de Amsterdam: Mammaprint⁽⁹⁾ y la prueba Oncotype DX⁽¹⁰⁾. Si bien en un inicio únicamente este último podía realizarse en muestra parafinada mientras que el test Mammaprint requería de tejido fresco (hecho que limitaba su uso en la práctica clínica habitual), recientemente fue validado su uso en tejido parafinado⁽¹¹⁾ y registrado por la FDA. Ambos complementan pero no reemplazan a los factores pronóstico tradicionales. Estas pruebas son particularmente útiles en la toma de decisiones de pacientes con tumores luminales (RE/EP positivas, HER2 negativas) N0 o N1 con hasta 3 ganglios positivos.

PRUEBA ONCOTYPE DX

La prueba Oncotype DX analiza la expresión tumoral de un panel de 21 genes (16 relacionados con el cáncer y 6 de referencia) para determinar el riesgo de recaída. Es un sistema de puntuación de riesgo calculado usando una fórmula matemática que asigna un peso a determinados genes o grupos de genes, que luego tabulan para dar una única puntuación de probabilidad de recaída (RS)⁽¹⁰⁾.

Es útil al momento de seleccionar el tratamiento adyuvante en algunas pacientes diagnosticadas de CM precoz (mujeres pre y pos-menopáusicas con RRHH+ N0 y posmenopáusicas con RRHH+ N1). La validación para su uso como factor pronóstico fue realizada en forma retrospectiva en estudios prospectivos: en el estudio NSABP B-14 para pacientes RRHH+ N0 tratadas con HT⁽¹²⁾, en el estudio NSABP B-20 para pacientes RRHH+ N0 tratadas con QT y HT (10) y en el estudio SWOG 8814 para pacientes con N+⁽¹³⁾. A la luz de sus resultados, las decisiones terapéuticas pueden cambiar hasta en un 30% de los casos, por lo que se ha incorporado a las guías de práctica clínica de ASCO, NCCN, St. Gallen y ESMO.

Con el fin de realizar su validación prospectiva se diseñó un estudio prospectivo (TAILORx) que incluyó 10253 pacientes diagnosticadas de CM con tumores T 1-2 (1,1 - 5 cm y 0,6-1 cm GH intermedio o alto), RRHH + HER 2-, N0 que por algunas de sus características clínico patológicas (edad, grado histológico, invasión vascular, perineural etc) podrían ser candidatas a recibir tratamiento adyuvante con QT.

A las mismas se les realizó el estudio del perfil de expresión génica Oncotype DX considerándose de bajo riesgo aquellas con $RS \leq 11$, de riesgo intermedio aquellas con RS entre 11- 25 y de alto riesgo aquellas con $RS > 25$. Posteriormente se randomizaron en 4 brazos; en el BRAZO A se incluyeron pacientes de bajo riesgo ($RS \leq 11$) y fueron tratadas con HT exclusiva. Las pacientes de riesgo intermedio (RS entre 11- 25) se randomizaron a su vez a recibir HT exclusiva (BRAZO B) o QT seguida de HT (BRAZO C). Por último el BRAZO D incluía a las pacientes de alto riesgo ($RS > 25$) y estas recibieron tratamiento con QT y HT.

Recientemente fueron publicados los resultados del brazo de las pacientes de bajo riesgo tratadas con HT (BRAZO A) con un seguimiento mediano de 69 meses, en este brazo se incluyeron 1626 pacientes (16%)⁽¹⁴⁾. El objetivo primario del estudio fue conocer la sobrevida libre de enfermedad (SVLE), la sobrevida libre (SVL) de CM y la sobrevida global (SVG). La mediana

de edad para las pacientes con RS bajo fue de 58 años, el 27 % de las pacientes eran menores de 50 años y el 30 % eran premenopáusicas. La mediana del tamaño tumoral fue 1,5 cm y 31 % de las pacientes tuvieron tumores ≥ 2 cm, por último el 66 % de los tumores fueron de grado histológico final (GHF) intermedio o alto.

El pronóstico de estas pacientes fue bueno independientemente de la edad, el GHF, tamaño tumoral y el tipo de cirugía. La SVLE a 5 años fue de 93,8 % y la SVL de CM a 5 años fue de 98,7 %. En pacientes de riesgo genético bajo, el riesgo de recaída sistémica fue menor al 1% y el de recaída local o sistémica menor al 2%. De hecho fue mayor (un 5 % mayor) el riesgo de desarrollar un segundo tumor mamario o extra mamario, o el de morir por otra causa que el de recaída de CM (93,8 vs 98,7 %). Según los resultados del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCT) metaanálisis⁽¹⁵⁾ que incluyo mas de 29000 pacientes randomizadas a QT y HT, con un seguimiento de mas 15 años, la QT no disminuye el riesgo de desarrollar un CM contralateral ni de un segundo tumor extra mamario o el riesgo de morir de otras causas, por lo que aumentaría la SV en estas pacientes.

A la luz de estos resultados podríamos decir el test Oncotype dx podría ser útil para pacientes con tumores T1T2 NO RRHH + HER 2 – en quienes creemos podrían beneficiarse de QT adyuvante por algunas de sus características clínico patológicas; ya que permite identificar a aquellas pacientes que no se beneficiarán del mismo (RS menor a 11) debido a su excelente pronóstico.

Otra posible utilidad del test Oncotype dx seria identificar dentro las pacientes con CM precoz RRHH+ Her2 – y axila positiva (con 1 a 3 ganglios comprometidos), un subgrupo de pacientes con bajo riesgo de recaída en quienes se podría evitar el empleo de QT adyuvante. Para valorar esta posibilidad se diseño un estudio prospectivo que incluyó 3198 pacientes con CM RRHH + HER 2– de alto riesgo, N0 (T2, GH2 GH3, < 35 años) o N1 (1-3) con RS ≤ 11 . El objetivo principal fue valorar la SVL de recaída a 3 años.

Recientemente se comunicaron los primeros resultados con un seguimiento mediano de 3 años⁽¹⁶⁾.

La mediana de edad de las pacientes fue de 56 años, 41,1 % tenían compromiso ganglionar y 32 % tuvieron GHF 3. La SVLE a 3 años para las pacientes con RS ≤ 11 tratadas con HT fue de 98 %, 98,6 % para las pacientes N0 y 97,9 % para las pacientes N1. Es decir que las pacientes con bajo riesgo genómico recaída tratadas con HT tuvieron un excelente pronostico independiente del compromiso ganglionar.

Si bien las pacientes con tumores RRHH + HER 2– de alto riesgo N0 (T2, GH2 GH3, < 35 años) o N1 con

RS ≤ 11 tratadas con HT tuvieron una excelente SVLE a 3 años se trata de un estudio con bajo número de pacientes y con un corto seguimiento, estando pendientes los resultados con un mayor seguimiento que confirmen los ya presentados.

PRUEBA MAMMAPRINT

El test de 70 genes de Amsterdam (Mammaprint) se desarrolló mediante un análisis supervisado de arreglos de expresión génica en muestras de 117 pacientes con CM con axila negativa asistidas en el Netherlands Cancer Institute. Así, se identificaron un conjunto de 70 genes cuyo perfil de expresión permitió definir una firma genética que se correlacionaba con una elevada tasa de recaída a distancia⁽¹⁷⁾. El test fue validado con otro grupo de 295 pacientes, en este segundo estudio las pacientes con el perfil génico desfavorable presentaron una SVLE a 10 años del 50,6%, mientras que en las pacientes con el perfil favorable la SVLE a 10 años fue del 85%. El perfil resultó un factor pronóstico con un hazard ratio (HR) de 5,1 para SV libre de recaída a distancia, independientemente de otros factores pronósticos en el análisis multivariado⁽⁹⁾. Otro estudio de validación realizado en 302 pacientes de 5 centros europeos (TRANSBIG), confirmó estos resultados. La SV libre de recaída a distancia a 10 años fue 90% y 69% para las pacientes de bajo y alto riesgo respectivamente. Se evidencio además que aproximadamente un 34% de las pacientes sin compromiso ganglionar eran consideradas de alto riesgo en Adjuvant! Online por factores clínicos y patológicos presentan un perfil de bajo riesgo por Mammaprint, y en cambio un 14% de las pacientes con criterios clínico patológicos de bajo riesgo tenían a un perfil genómico de alto riesgo⁽¹⁸⁾.

El valor predictivo de Mammaprint se ha estudiado en un análisis conjunto de 541 pacientes procedentes de diferentes series, de las cuales 315 recibieron HT y 226 recibieron QT seguido de HT. En el grupo de pacientes de bajo riesgo la SVL recaída a distancia fue 93% para las que recibieron HT y 99% para las que recibieron QT seguido de HT HR 0.26 (IC 95% 0.03–2.02; $p = 0.20$). En el grupo de alto riesgo la SVL de recaída a distancia fue 76% vs 88% HR 0.35 (IC 95% , 0.17–0.71; $p < 0.01$)⁽¹⁹⁾.

En el estudio RASTER, un estudio prospectivo que incluyo 427 pacientes se evidencio que el empleo de Mammaprint tuvo impacto en la decisión terapéutica en un 20% de los pacientes⁽²⁰⁾.

El valor de Mammaprint como herramienta en la toma de decisiones de tratamiento ha sido estudiado

en un estudio internacional multicéntrico prospectivo: EORTC 10041 / BIG 3-04 MINDACT (Microarray In Node-Negative Disease may Avoid Chemotherapy), cuyos resultados fueron recientemente publicados.

Se trata de un estudio internacional prospectivo y aleatorizado que compara el test MammaPrint con los factores clínico-patológicos (Adjuvant!online) para la selección de pacientes para QT adyuvante.

Se incluyeron entre el año 2007 y 2011 en 9 centros, 6693 con CM T1 - T3, N0 -1 de cualquier subtipo histológico. La mayoría (80%) de las pacientes fueron N0 y RRHH positivos (88 %) pero también se incluyeron pacientes con 1 a 3 ganglios positivos (20 %) y HER 2 positivo (10 %).

Las pacientes fueron clasificadas como de bajo o alto riesgo de recaída mediante dos métodos diferentes: genómico, utilizando MammaPrint, y clínico, usando Adjuvant!online) y divididas en grupos en función de concordancia o discordancia entre el test y los factores clínico-patológicos (Adjuvant!online). El objetivo principal era valorar la SV libre de metástasis a 5 años. La hipótesis nula se fijó en 92%, es decir, para un resultado exitoso, el intervalo de confianza (IC) del 95% debía excluir el 92%.

De las 6693 pacientes incluidas, 2745 fueron clasificadas como de bajo riesgo genómico y bajo riesgo clínico (g-bajo/ c-bajo) y 1806 fueron considerados de alto riesgo genómico y alto riesgo clínico (g-alto /c-alto). En el grupo discordante se incluyeron 592 pacientes que fueron clasificadas como de alto riesgo genómico y bajo riesgo clínico (g-alto / c-bajo) y 1550 que fueron clasificadas como de bajo riesgo genómico y alto riesgo clínico (g-bajo / c-alto).

Todas las pacientes de alto riesgo genómico y clínico recibieron QT adyuvante mientras que las pacientes de bajo riesgo genómico y clínico recibieron no recibieron tratamiento con QT adyuvante (recibieron tratamiento HT exclusiva si eran RRHH positivas o no recibieron tratamiento sistémico adyuvante si eran RRHH negativa).

Las pacientes con pruebas discordantes fueron aleatorizadas al azar a recibir QT adyuvante o no, todas las pacientes RRHH positivas recibieron tratamiento con HT adyuvante.

Como era de esperar la SV libre de metástasis a 5 años para las pacientes con bajo riesgo genómico y clínico fue superior que para aquellas de riesgo alto genómico y clínico (97,6 % vs de 90,6 %).

Las pacientes de bajo riesgo clínico y alto riesgo genómico que recibieron QT tuvieron una SVL de metástasis a 5 años fue 95,8% y las que no lo recibieron de 95% HR = 1,17, p = 0,657.

Las pacientes con alto riesgo clínico y bajo riesgo genómico que recibieron QT tuvieron una SVL de metástasis a 5 años de 95,5 % y las que no lo recibieron de 94,4 % HR = 0,78, p = 0,267.

Si bien la SVLM a 5 años para las pacientes de los grupos discordantes que recibieron y que no recibieron QT adyuvante fue similar, el estudio no fue diseñado para valorar la magnitud del beneficio del tratamiento, es decir que no podemos inferir cuanto aporta la QT en estas pacientes.

Por último, la prueba estadística primaria para las pacientes alto riesgo clínico y bajo riesgo genómico que no recibieron QT adyuvante la SV libre de metástasis a 5 años fue del 94,7% (IC del 95% 92,5% -96,2%), el IC del 95% excluyó al 92% por lo el perfil de expresión génica evaluado por MammaPrint puede identificar pacientes con tumores luminales de alto riesgo clínico (hasta 3 ganglios positivos, G3 ,etc) pero de bajo riesgo genómico que no se benefician del agregado de la QT a la HT (SVL de metástasis a 5 años 94.7 %) y evitar así el sobretratamiento⁽²¹⁾.

Bibliografía

1. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1992;22(3):207-19.
2. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:980-991
3. Carlson RW, Anderson BO, Burstein HJ, et al. Invasive breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5:246-312
4. Jackisch C, Harbeck N, Huober J, et al. 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015: evidence, controversies, consensus primary therapy of early breast cancer: opinions expressed by German experts. *Breast Care (Basel).* 2015;10:211-219
5. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl 5):v8-v30
6. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet.* 2005;365:1687-1717.
7. Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 2002;415:530-536
8. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:10869-10874.
9. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ. A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999-2009
10. Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-26
11. Sapino A, Roepman P, Linn S. MammaPrint Molecular Diagnostics on Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissue. *J Mol Diagn* 2014;16(2):190-7

12. Paik S, Tang G, Shak S. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:3726 – 34.
13. Albain KS, Barlow WE, Shak S et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):55- 65.
14. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Nov 19;373(21): 2005-14.
15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717
16. Gluz O, Nitz UA, Christgen M. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. *J Clin Oncol.* 2016 Feb 29. pii: JCO635383
17. Buyse M, Loi S, van't Veer L et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1183-92
18. Buyse M, Loi S, van't Veer L. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1183-92
19. M, Mook S, Rutgers EJ et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120(3):655–661
20. Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retèl VP et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer.* 2013;133(4):929–36.
21. Cardozo F, van'tHYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/?term=van't%20Veer%20LJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27557300" Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(8):717-29.

Seguimiento de usuarias de ASSE con resultado de PAP patológico

Dolores Larrosa, Guillermo Rodríguez y Rafael Alonso

Resumen:

El objetivo del presente trabajo es conocer la situación de las usuarias de ASSE portadoras de Pap con resultado de sospecha de lesiones precancerosas.

Material y Métodos: se analizan los casos ingresados al Sistema de Información del Programa de Cáncer de Cuello Uterino (SIPC-CU) en el periodo comprendido 2014-2016, verificando a través de llamadas telefónicas la realización de la colposcopia, (con o sin procedimiento), confirmación diagnóstica y tratamiento.

Resultados: en los tres años de seguimiento pudimos comprobar que las mujeres que son portadoras de patología acceden al diagnóstico y tratamiento en el 88 % de los casos; 2 % abandonan y 10 % fueron catalogadas como no ubicables; desconociéndose su situación.

Conclusiones: en nuestro país contrariamente a lo que sucede en otros de la región, el diagnóstico y tratamiento de las pacientes se realiza en el 88 % de las usuarias con resultados patológicos.

Palabras claves: seguimiento-lesiones precancerosas-tamizaje-papanicolaou-diagnóstico-colposcopia-tratamiento.

Summary:

The aim of the present work is to know the situation of the users of ASSE carriers of Pap with the result of suspected precancerous lesions.

Material and Methods: the cases admitted to the Information System of the Cervical Cancer Program (SIPCCU) in the period 2014-2016 are analyzed, verifying through telephone calls the realization of the colposcopy, (with or without procedure), diagnostic confirmation and treatment.

Results: in the three years of follow-up we were able to verify that women who are carriers of pathology have access to diagnosis and treatment in 88% of cases; 2% abandoned and 10% were classified as not available; their situation is unknown.

Conclusions: in our country contrary to what happens in others in the region, the diagnosis and treatment of patients is performed in 88% of users with pathological results.

Keywords: follow-up-precancerous lesions-pap smear-diagnosis-colposcopy-treatment.

Resumo:

O objetivo do presente trabalho é conhecer a situação dos usuários de portadores de ASS de Pap com o resultado de suspeitas de lesões precancerosas.

Material e Métodos: os casos admitidos no Sistema de Informação do Programa de Câncer Cervical (SIPCCU) no período 2014-2016 são analisados, verificando através de chamadas telefônicas a realização da colposcopia, (com ou sem procedimento), confirmação e tratamento de diagnóstico.

Dolores Larrosa

Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer
Montevideo, Uruguay

Brandzen 1961P. 11 oficina 1104

Resultados: nos três anos de acompanhamento, conseguimos verificar se as mulheres portadoras de patologia têm acesso ao diagnóstico e ao tratamento em 88% dos casos; 2% abandonados e 10% classificados como não disponíveis; A sua situação é desconhecida.

Conclusões: em nosso país, contrariamente ao que acontece em outros na região, o diagnóstico e tratamento de pacientes é realizado em 88% dos usuários com resultados patológicos.

Palavras-chave: follow-up-lesões precancerosas-Papanicolaou-diagnóstico-colposcopia-tratamento.

INTRODUCCIÓN

En Uruguay, anualmente se detectan 330 casos nuevos de cáncer de cuello uterino (de ahora en adelante CCU) y fallecen 133 mujeres por este cáncer. Las tasas de incidencia y mortalidad por CCU han disminuido en los últimos años. En el período 2007-2013, el registro nacional de cáncer calculó una tasa ajustada de incidencia para CCU de 15.7 casos por 100.000 mujeres y una tasa ajustada de mortalidad de 5.3 muertes por 100.000 mujeres. El Uruguay tiene una de las tasas de mortalidad para CCU más bajas de la región.

El examen de Papanicolaou está disponible en los dos subsistemas, público y privado que integran el Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS). El Papanicolaou es gratuito y obligatorio en el carné de salud para las trabajadoras mayores de 21 años. En el sector público el examen de Papanicolaou se encuentra disponible a nivel nacional. Las mujeres diagnosticadas con una lesión pre-neoplásica o cáncer reciben atención médica en el sector público o privado del país.

De acuerdo a la literatura existente sobre Programas de Prevención de Cáncer de Cuello de Útero, a nivel de América del Sur, la falta de seguimiento y tratamiento es uno de los principales problemas que afecta a los países en su intento de reducir la mortalidad por cáncer de cuello de útero.

En la mayoría de los países de América Latina, la respuesta social frente al problema del cáncer de cuello uterino no ha logrado el impacto esperado⁽¹⁻²⁾. En América Latina se ha puesto el énfasis en la cobertura, antes que en el control de calidad o el seguimiento de las mujeres con anormalidad citológica.

En la Región se considera que la cobertura no es el único elemento que explica el bajo impacto sobre la mortalidad. Explican mejor este hecho los problemas

relacionados con los procesos de descentralización administrativa, la falta de organización de los programas de tamizaje, el control de calidad de la citología y la difícil articulación de los servicios preventivos con los de tratamiento⁽³⁾.

Para lograr reducir la mortalidad, es indispensable cumplir con dos requisitos: que se cuente con las facilidades necesarias para realizar el diagnóstico de todos los casos con citología positiva y que una vez establecido el diagnóstico, se aplique el tratamiento⁽⁴⁾.

Estos conceptos fueron recogidos por el grupo operativo de la RINC/UNASUR, que en su plataforma establece que el plan de prevención de cáncer de cuello de útero debería incluir estrategias para aumentar la adherencia al seguimiento y tratamiento de las lesiones precancerosas; haciendo referencia al rango de abandono en esta etapa que oscila entre el 18 y el 70%.⁽⁵⁻⁶⁾ También considera importante la implementación de consejería en la entrega de resultados y la medición del impacto social y psicológico del resultado del test de tamizaje⁽⁷⁾.

A partir del año 2013, se implementó por parte del Programa de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (de ahora en adelante PPCCU y CHLCC respectivamente) el seguimiento de los resultados patológicos de la citología cérvico-vaginal, a la totalidad de las usuarias de ASSE.

Se entiende por seguimiento la observación y vigilancia pormenorizada y profunda que se lleva a cabo sobre un tema o persona.

Es la observación minuciosa de la evolución y desarrollo de un proceso, aplicando controles periódicos a variables seleccionadas.

El término seguimiento implica una doble participación, por un lado el cumplimiento de las guías clínicas fijadas para cada patología (llevado a cabo por el personal de salud) y por otro la adhesión frente a las indicaciones (llevada a cabo por el paciente).

El objetivo de este trabajo es conocer si, luego del tamizaje, las usuarias de ASSE muestran altas tasas de abandono como las publicadas para algunos países de la región.

Para ello se realizó el seguimiento a todas aquellas usuarias de ASSE portadoras de Papanicolaou con resultado de sospecha de lesiones precancerosas, con la finalidad de registrar y promover en caso de que fuese necesario; la realización del diagnóstico y tratamiento; verificando la realización de la colposcopia (como método de diagnóstico); la realización de procedimiento, la confirmación diagnóstica y el tratamiento en caso de que estuviese indicado.

MATERIAL Y MÉTODOS

La muestra de población analizada corresponde a la totalidad de las usuarias de ASSE con resultado de Pap patológicos ingresados en la base de datos (SIPCCU) del PPCCU de la CHLCC, durante los años 2014, 2015 y 2016

Se consideró patológicos los informados como Células escamosas atípicas no se puede descartar H-SIL (ASC-H) Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (H-SIL) y Carcinoma invasor.

Actividades de seguimiento:

Identificación de las usuarias con tamizaje positivo, acceso a la información personal de cada una a través del Sistema de Información del Programa de Cáncer de Cuello Uterino (SIPCCU).

Contacto telefónico, desde una base se contacta telefónicamente a la usuaria; una vez establecido el contacto **se explica el motivo de la llamada**.

Información, a partir de un formulario guía, se intenta obtener con la mayor precisión posible, ingresando la información acerca de:

- retiro del resultado del Papanicolaou
- realización de la colposcopia
- procedimientos realizados y fecha de los mismos

En caso de no haber retirado el resultado o de no concurrir al procedimiento indicado, se procede a motivar a la usuaria para que complete su tratamiento.

Luego de identificar la situación diagnóstica o de tratamiento si resulta que quedan procedimientos pendientes, se la contacta nuevamente intentando que concurra.

Aquellos casos que no se pueden contactar en primera instancia, se sigue intentando la comunicación hasta tres veces y de persistir la situación se las cataloga como no ubicables.

En todos los demás casos, se la contacta tantas veces como sea necesario, hasta que se pueda considerar que fue tratada o que está en seguimiento.

RESULTADO

En los tres años en que hemos realizado el seguimiento pudimos comprobar que las mujeres que presentan patología acceden al diagnóstico y tratamiento en la inmensa mayoría de los casos, siendo

la situación de abandono del 2 al 5 %; asimismo la metodología empleada nos informa de un porcentaje que oscila alrededor del 10% de mujeres a las que no hemos podido ubicar desconociendo cual es su real situación en cuanto al seguimiento, no pudiendo afirmar que estas mujeres no hayan recibido atención y estén controladas.

año	Nº Pap sector público	Patológicos y %	Confirmación diagnóstica tratamiento/seguimiento	No ubicable abandono
2013/2014	80823	1165 / 1.44	84%	16%
2014/2015	76280	1125 / 1.47	89%	11%
2015/2016	72412	813 / 1.12	90%	10%
Total	219515	3103 / 1.41	88%	12%

Durante los tres años analizados (julio 2014 a julio 2016), ingresaron al SIPCCU 219.515 Papanicolaou, 3103 fueron patológicos lo que representa el 1.41 %, 2730 mujeres fueron diagnosticadas y se les realizó tratamiento o están en seguimiento, lo que representa el 88% del total de las patológicas y de 373 mujeres no tenemos datos o han abandonado el proceso de atención.

DISCUSIÓN

Los parámetros de abandono que se usan internacionalmente⁽⁸⁾ y las guías nacionales de cáncer de cuello uterino⁽⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁾ deben tener en cuenta la realidad de cada país, en relación a los tiempos estipulados (demora de los servicios: resultados de citología e histología, realización de colposcopia / consejería). Se debe considerar como momentos claves: el retiro de resultados, la derivación a colposcopia y la consejería.

En varios países se ha implementado el sistema de aviso telefónico que mejora la adherencia a la colposcopia y al seguimiento⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Este estudio comprende a la totalidad de las usuarias de ASSE sometidas a tamizaje; es de destacar que para el presente trabajo se consideró abandono cuando la portadora de un pap con lesiones precancerosas manifestó expresamente que no deseaba continuar con el proceso de atención. Este valor fue del 2%, pero como tenemos un 10% de no ubicables, desconociéndose su situación, podríamos considerar que todas ellas han hecho abandono; no obstante este valor es menor a los comunicados por otros estudios.

CONCLUSIÓN

En nuestro país no se registran altas tasas de abandono, en contraposición a lo que la literatura muestra para la región.

La adherencia al seguimiento y tratamiento es alta; lográndose un promedio de 88% en los tres años estudiados; este promedio incluye a las mujeres que no fueron ubicables considerándolas como abandono

El seguimiento llevado a cabo por el PPCCU de la CHLCC permite a las mujeres saber que existe un servicio que monitorea la realización de los estudios y hace el seguimiento a las usuarias a través del sistema de aviso telefónico que incluye la consejería

El sistema de aviso telefónico mejora la adherencia a la colposcopia y al seguimiento y es una estrategia factible en términos de recursos y aceptable en cuanto a la forma de abordaje a las mujeres.

Bibliografía

- Palacio-Mejía LS, Rangel-Gómez G, Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce E. Cervical Cancer, a disease of poverty: Mortality differences between urban and rural areas in México. *Salud Pública de México*. 2003; 45 (supl 3): 315-25.
- Howe SL, Vargas DE, Granada D, Smith JK. Cervical Cancer prevention in remote rural Nicaragua: A Program evaluation. *Gynecol Oncol*. 2005; 99 (3 S 1): 232-35.
- Murillo R, Almonte M, Pereira A, Ferrer E, Gamboa O, Jerónimo J, et al. Cervical Cancer Screening Programs in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* 2008; 26 s 11: 137-48.
- Organización Panamericana de la Salud. Programa de Tecnología Apropiada en la Salud (PATH). Planificación de programas apropiados para la prevención del cáncer cérvico uterino. 3º ed. Washington, OPS; 2002. 106 p.
- Do Nascimento M, Jorge R – Predictors of non adherence to the Prescribed Follow-up in Women High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL) *Saude Soc. Sao Paulo*, 2009; 18 : 325-33.
- Gage J, Ferrecio C, Gonzales M, Arroyo R, Huivín M, Robles SC. Follow-up care of women with the abnormal cytology in a low-resource setting. *Cancer Detection Prev* 2003; 27: 466-71.
- Plan de Asistencia Técnica para el Control de Cáncer de Cuello Uterino en Suramérica- Resumen ejecutivo – 26/04/2016. Red de Institutos e Instituciones Nacionales de Cáncer /Unión de Naciones Suramericanas.(RINC/UNASUR). Disponible en: <http://studylib.es/doc/7632736/plan-de-asistencia-t%C3%A9cnica-para-el-control-de-c%C3%A1ncer-de-c...> [fecha de consulta: noviembre 2017]
- Ramos S, Pantelides EA. Prevención secundaria del cáncer de cuello de útero. Determinantes de la deserción de pacientes. *Cuad.Med.Soc.* 1990;53:37-50
- Rodríguez G, Alonso R. Programa de Prevención de Cáncer de Cuello Uterino en el Uruguay. Estrategia y Manual de procedimientos. Montevideo Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, 2008. 129 p.
- MSP Ordenanza 466 del 24/08/2012 Montevideo MSP,2012
- MSP Ordenanza 721 del 30/11/2012 –Anexo Montevideo MSP 2012
- MSP Guía de Práctica Clínica de Tamizaje de Cáncer de Cuello uterino 10/09/2014
- Miller SM, Hui SK, Wen KY, Scarpato J, Zhu F, Buzaglo J, et al. Tailored telephone counseling to improve adherence to follow-up regimens after an abnormal pap smear among minority, underserved women. *Patient Educ Couns.* 2013; 93 (3): 488-95.
- Dunn S, Rossiter L, Ferne J, Barnes E, Wu W. Improved adherence to colposcopy through nurse-led telephone counselling and multifaceted patient support. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013; 35 (8): 723-729.

Implementación del Score de Fagotti como predictor de citorreducción primaria en cáncer de ovario avanzado. Experiencia preliminar

Joel Laufer¹, S. Scasso¹, I. Alonso², J. Silvera²

Resumen:

Objetivo: Implementar el diagnóstico inicial laparoscópico y Score de Fagotti como predictores de citorreducción primaria en pacientes con sospecha de cáncer de ovario avanzado.

Material y métodos: Desde marzo de 2016 a mayo de 2017 se incluyeron en forma prospectiva 16 pacientes con sospecha de cáncer de ovario avanzado. El abordaje laparoscópico inicial y el Score de Fagotti se utilizaron para confirmar el diagnóstico y guiar el tratamiento primario: citorreducción primaria y quimioterapia o quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo.

Resultados: Tres de las 16 pacientes fueron diagnosticadas con otro tipo de tumor. En las restantes pacientes, 9 fueron consideradas candidatas a citorreducción primaria de acuerdo al Score de Fagotti, pero una de ellas por su mal performance status fue asignada a quimioterapia neoadyuvante falleciendo inmediatamente debido a un tromboembolismo pulmonar. Las 4 pacientes restantes fueron consideradas como candidatas a neoadyuvancia según el score. Tres de ellas presentaron respuesta clínica, imagenológica y humoral y por lo tanto se realizó cirugía de intervalo. Luego de 14 meses de seguimiento, 11 pacientes se encuentran vivas y sin evidencia de recurrencia.

Conclusiones: El Score de Fagotti es un método seguro y reproducible que puede ser aplicable en nuestro medio evitando la realización de laparotomías innecesarias. Podría tratarse de una estrategia de triage prometedora, pero es necesario más estudios para validar nuestros resultados preliminares.

Palabras clave: laparoscopia, cáncer de ovario, score de Fagotti.

Abstract

Objective: To implement an initial laparoscopic diagnosis with Fagotti score to select primary cytoreductive surgery in patients with suspected advanced ovarian cancer.

Methods: From march 2016 to may 2017, 16 patients with suspected advanced stage ovarian cancer were prospectively included in this case series. Laparoscopy and Fagotti Score were used to confirm diagnosis and to guide the primary treatment: either primary cytoreductive surgery followed by chemotherapy or neoadjuvant chemotherapy followed by interval cytoreductive surgery.

Results: Three of the 16 patients were diagnosed with another malignancy at laparoscopy and referred for appropriate treatment.

In the remaining group (n=13) nine patients were candidates for primary cytoreductive surgery based on a Fagotti score Predictive Index Value (PIV) <8, but one of them had an ECOG score 3 and was assigned to the chemotherapy arm. Before this patient could begin neoadjuvant chemotherapy, she suffered a fatal pulmonary embolus. Hence, 8 patients were candidates for primary cytoreductive surgery and 4 patients underwent neoadjuvant chemotherapy.

1 Profesor Adjunto Clínica Ginecológica C. Facultad de Medicina, UdeLaR.

2 Unidad de Oncológica Médica. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Hospital de la Mujer. ASSE

Correspondencia: Prof. Adj. Dr. Joel Laufer.

Bonpland 629

Email: joellaufer@gmail.com

Three of the four patients that underwent neoadjuvant chemotherapy had biomarker and radiologic response and consequently submitted to interval surgery.

After a median follow up of 14 months, 11 patients with diagnosis of ovarian cancer remained alive without recurrences.

Conclusions: Selecting patients for primary cytoreductive surgery using laparoscopy and Fagotti Score seems to be a safe and reproducible approach in developing countries, thereby avoiding unnecessary laparotomies. This may be a promising triage strategy, but further research is necessary to validate our preliminary findings.

Keywords: laparoscopy, ovarian cancer, Fagotti score.

Resumo:

Objetivo: Implementar o diagnóstico laparoscópico inicial e Fagotti Score como preditores de debulking primário em pacientes com suspeita de câncer de ovário avançado.

Material e métodos: De março de 2016 a maio de 2017, 16 pacientes suspeitos de ter câncer de ovário avançado foram incluídos prospectivamente. A abordagem laparoscópica inicial e a pontuação Fagotti foram utilizadas para confirmar o diagnóstico e orientar o tratamento primário: desinsecamento primário e quimioterapia ou quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia de intervalo.

Resultados: Três dos 16 pacientes foram diagnosticados com outro tipo de tumor. Nos restantes pacientes, 9 foram considerados candidatos à descascamento primário de acordo com o escore de Fagotti, mas um deles devido ao mau status de desempenho foi atribuído à quimioterapia neoadjuvante, morrendo imediatamente por tromboembolismo pulmonar. Os restantes 4 pacientes foram considerados candidatos para neoadjuvante de acordo com a nota. Três deles apresentaram resposta clínica, imagética e humoral e, portanto, cirurgia de intervalo foi realizada.

Após 14 meses de acompanhamento, 11 pacientes estão vivos e sem evidência de recorrência.

Conclusões: O Fagotti Score é um método seguro e reprodutível que pode ser aplicado em nosso meio, evitando laparotomias desnecessárias. Pode ser uma estratégia de triagem

promissora, mas são necessários mais estudos para validar nossos resultados preliminares.

Palavras-chave: laparoscopia, câncer de ovário, pontuação Fagotti.

INTRODUCCIÓN

El cáncer epitelial de ovario continua siendo la principal causa de muerte por cáncer ginecológico en el mundo occidental. Esto se debe a que el 75% de las pacientes se presentan con enfermedad avanzada, estadio FIGO III/IV, con limitada posibilidad de curación y una sobrevida a 5 años del 30%⁽¹⁾.

Esta forma de presentación es consecuencia de la rápida diseminación de células tumorales en la cavidad peritoneal la cual se produce generalmente en forma silente⁽²⁾.

El tratamiento estándar actual consiste en la citorreducción primaria seguida de quimioterapia en base a platino y taxanos⁽²⁾.

El factor pronóstico más importante de sobrevida en estas pacientes es la enfermedad residual luego de la cirugía, por lo que el objetivo principal es lograr una citorreducción óptima siempre que sea posible⁽³⁾.

La definición de citorreducción óptima ha variado a lo largo de los años, considerada en la actualidad por el *Gynecologic Oncology Group (GOG)* como enfermedad residual menor a 1 cm de diámetro.

Pero cierto grupo de pacientes sabemos que persistirán desafortunadamente con enfermedad residual subóptima (mayor a 1cm.) a pesar de cirugías radicales sin determinar un impacto en la sobrevida⁽⁴⁾.

Por lo tanto el tratamiento estándar no siempre es factible ya sea por presencia de masas irreseccables o por la necesidad de realizar cirugías extremadamente agresivas por la elevada carga tumoral asociando una morbilidad cercana al 25% y una mortalidad del 2%⁽⁵⁾.

En el año 2015 Horowitz publica un análisis de 2655 pacientes con cáncer epitelial de ovario enroladas en el estudio *GOG 182* con el objetivo de evaluar la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en función de carga tumoral al momento diagnóstico, la complejidad de la cirugía y la enfermedad residual⁽⁶⁾.

En este estudio demuestran que aquellas pacientes con elevada carga tumoral presentaron menor sobrevida libre de enfermedad (15 vs. 23 meses $p < .01$) y menor sobrevida global (40 vs. 71 meses $p < .01$) en comparación con las pacientes que se presentaron con moderada y leve carga tumoral a pesar de la citorreducción óptima.

Los autores concluyen que la carga tumoral inicial representa un factor pronóstico significativo de sobrevida por lo cual la citorreducción primaria sería la opción de elección en casos de enfermedad leve o moderada. Sin embargo esta estrategia no sería la más conveniente en casos de pacientes con carga tumoral elevada ya que presentarán una menor sobrevida y mayor morbilidad asociada a la citorreducción primaria⁽⁶⁾.

Estos hallazgos han puesto de manifiesto el concepto de que inclusive una cirugía ultra radical no puede superar la biología tumoral debiendo realizar una selección crítica de cual sería la mejor estrategia para cada paciente en particular⁽⁶⁾.

En la última década los resultados de 2 estudios randomizados han cambiado significativamente el escenario de tratamiento del cáncer de ovario avanzado.

El primero de ellos el estudio EORTC 55971 en el cual 670 pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado fueron randomizadas a citorreducción primaria seguida de 6 ciclos de quimioterapia o una segunda rama de 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo⁽⁷⁾.

Fue posible lograr una enfermedad residual ≤ 1 cm en el 42% de las pacientes del brazo de citorreducción primaria en comparación con el 81% de las pacientes en el brazo de neoadyuvancia. Ambas ramas presentaron similar sobrevida global resultando en una mayor morbilidad perioperatoria aquellas pacientes candidatas a cirugía primaria⁽⁷⁾.

El estudio CHORUS con iguales características randomizo 550 pacientes, alcanzando una citorreducción ≤ 1 cm en el 41% en el brazo de cirugía primaria y en el 73% en el brazo de neoadyuvancia ($p=0.0001$)⁽⁸⁾.

La neoadyuvancia no fue inferior respecto a la citorreducción primaria en lo que respecta al objetivo principal a evaluar, la sobrevida global. La mortalidad postoperatoria y los eventos adversos graves fueron menos frecuentes en el brazo de neoadyuvancia⁽⁸⁾.

A partir de estos estudios clínicos en el año 2016 la Society of Gynecologic Oncology y la American Society of Clinical Oncology publican una guía práctica sobre neoadyuvancia en pacientes con cáncer de ovario avanzado⁽⁹⁾.

Una de las principales recomendaciones es que aquellas pacientes con un perfil elevado de morbilidad perioperatoria o aquellas pacientes que presenten una escasa probabilidad de alcanzar una citorreducción óptima deberían recibir inicialmente 3 ciclos de neoadyuvancia⁽⁹⁾.

Surge entonces en los últimos años el dilema en la comunidad científica internacional en como seleccionar precisamente que pacientes se beneficiarían de citorreducción primaria o de neoadyuvancia y cirugía de intervalo.

Esta necesidad de selección se debe a 3 factores trascendentes analizados previamente⁽¹⁰⁾ (figura 1):

1. La imposibilidad de lograr enfermedad residual menor a 1 cm en cierto grupo de pacientes por la carga tumoral, compromiso de estructuras irreseccables o debido al comprometido performance status.
2. La morbimortalidad elevada y asociada a la citorreducción primaria que debemos siempre considerar.
3. La no inferioridad de la cirugía de intervalo demostrada en 2 estudios randomizados en pacientes con cáncer de ovario avanzado.

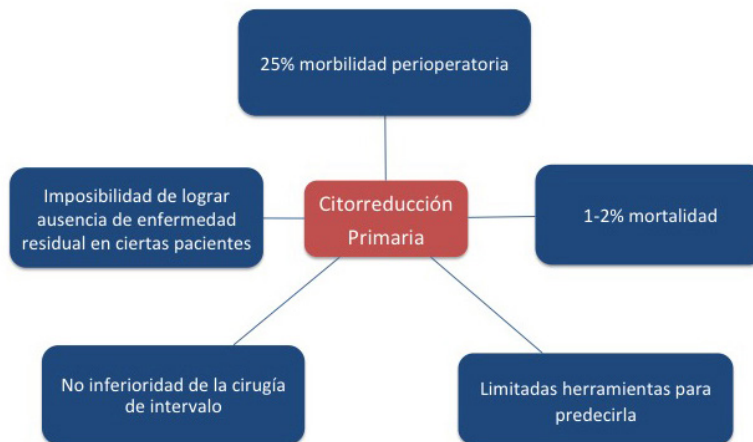


Figura 1

A pesar de que varios investigadores han creado modelos de predicción de citorreducción basados en técnicas de imagen y marcadores séricos no han podido demostrar su validez externa y utilidad en la práctica clínica diaria⁽¹¹⁾.

Recientemente ha sido incorporada la laparoscopia como una herramienta prometedora que pueda seleccionar y predecir con mayor exactitud la posibilidad de citorreducción primaria⁽¹¹⁾.

Ofrecería la oportunidad de obtener información directa en lo que respecta la diseminación de la enfermedad así como obtener biopsias representativas para un diagnóstico histológico y molecular con escasa o nula morbilidad.

En particular el Predictive Index Model laparoscópico desarrollado por Fagotti ha demostrado predecir en forma precisa la chance de lograr una citorreducción óptima como analizaremos⁽¹¹⁾.

El objetivo principal de nuestro estudio prospectivo y en curso es evaluar la utilidad de la laparoscopia como herramienta diagnóstica y decisiva en la elección del tratamiento primario en pacientes con sospecha de cáncer de ovario avanzado.

Este reporte tiene por finalidad difundir la experiencia y resultados preliminares de nuestro equipo de trabajo.

MATERIAL Y MÉTODOS

De marzo de 2016 a mayo de 2017 incluimos 16 pacientes con sospecha clínica, imagenológica y humoral de cáncer epitelial de ovario avanzado.

Realizamos un abordaje sistemático laparoscópico y el Score de Fagotti para confirmar diagnóstico y evaluar posibilidad de citorreducción primaria o necesidad de quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo en caso de respuesta.

Siguiendo las recomendaciones del grupo de Fagotti colocamos siempre la vía principal mediante técnica abierta debido a que con cierta frecuencia suelen presentarse adherencias a pared abdominal originadas por la carcinomatosis^(12,13).

Debido a que la posibilidad de metástasis en el sitio de los trócares es mayor cuando existe carcinomatosis peritoneal, colocamos todos los trócares en la línea media. En caso de que no fuera factible la citorreducción primaria y generarse metástasis en estos puntos serían resecaos en la cirugía de intervalo mediante 1 sola incisión parietal. Utilizamos siempre una óptica de 30° ya que permite una visión más amplia

en espacios reducidos por la visión angular que ofrece esta óptica⁽¹⁴⁾.

Realizamos inicialmente una valoración meticulosa y sistematizada prestando especial interés a criterios absolutos de irresacabilidad como ser retracción del mesenterio y la siembra miliar de la serosa intestinal (Figura 2).

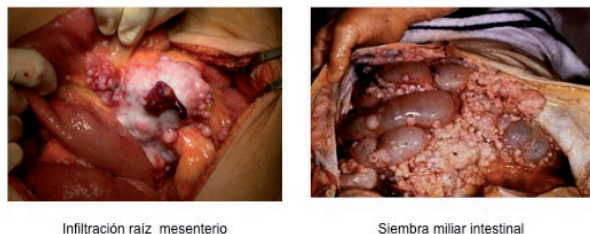


Figura 2

Con maniobras romas movilizándolo intestino delgado de derecha a izquierda desde el íleon distal y en posición de Trendelenburg se accede al mesenterio y obtenemos una correcta valoración en la mayoría de los casos.

La posibilidad de evaluar el epiplón menor es menos factible cuando existe un compromiso importante del epiplón mayor siendo esta una limitante de la valoración laparoscópica a considerar⁽¹⁴⁾.

Otro sitio dificultoso a evaluar es el sector más profundo de cúpulas diafrágicas, pero estos son sitios menos conflictivos ya que la posibilidad de citorreducción es más factible y no suelen representar una limitante en la mayoría de los casos (Figura 3).

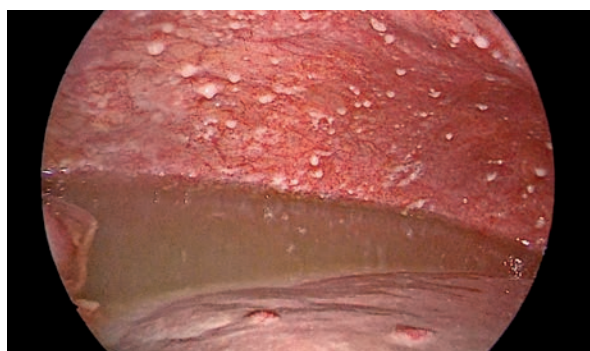


Figura 3

A nivel pelviano (Figura 4) en general el mayor o menor compromiso no representa una limitante para lograr una citorreducción óptima siempre y cuando no exista un compromiso del mesenterio (criterio absoluto de irreseccabilidad)^(12,13).

En los casos que no es factible realizar la citorreducción primaria y los anexos no presenten grandes

masas realizamos la anexectomía unilateral para que el patólogo obtenga material suficiente y pueda brindarnos información completa del tumor⁽¹⁴⁾.

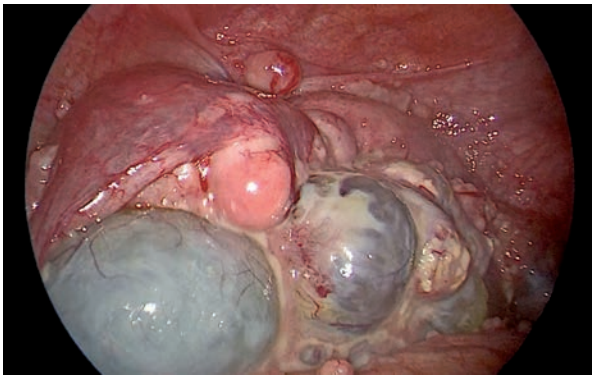


Figura 4

En caso de ser dificultosa la anexectomía tomamos biopsias de otras áreas del peritoneo evitando generar complicaciones y comprometer aún más el estado de la paciente (Figura 5).

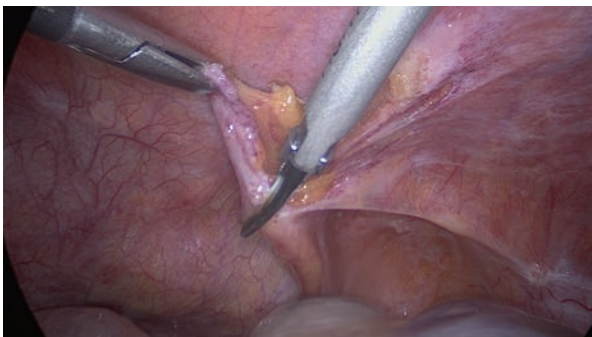


Figura 5

Los criterios que se evalúan en forma sistematizada y a los cuales debe adjudicarse una puntuación (0 o 2) para el score final de Fagotti son los siguientes parámetros laparoscópicos^(12,13) (figura 6 a-b):

1. Carcinomatosis peritoneal parietal (distribución miliar). Asignado puntuación 2 a pacientes con afectación peritoneal masiva, así como con un patrón de distribución miliar. Por el contrario, se otorga un 0 a áreas limitadas de carcinomatosis resecables.
2. Enfermedad diafragmática: se otorga una puntuación de 2 a la extensa infiltración del peritoneo diafragmático o nódulos confluentes en la mayor parte del diafragma. Pequeños implantes menores a 2 cm en sectores del peritoneo diafragmático se les otorga un 0.
3. Afectación del mesenterio: se otorga una puntuación 2 ante la presencia de grandes nódulos infiltrantes o infiltración masiva del mesenterio (crite-

rio actual de irreseabilidad) manifestándose con la imposibilidad de movilizar sectores intestinales. Pequeños nódulos resecables reciben puntuación 0.

4. Epiplón: cuando la difusión tumoral se presenta a lo largo de todo epiplón (hasta curvatura gástrica) se otorga una puntuación de 2, mientras que la afectación localizada recibe una puntuación de 0.
5. Afectación intestinal: se otorga un 2 a la afectación de intestino delgado y grueso que requiera resección (excluido rectosigmoides ya que se incluye en la exanteración posterior) . De no ser necesaria se otorga un 0.
6. Afectación de estómago: se otorga una puntuación de 2 ante la presencia de tumor en la pared gástrica o 0 ante la ausencia tumoral a nivel gástrico.
7. Metástasis hepáticas: Se otorga un 2 a nódulos superficies hepáticos mayores a 2 cm.

La sumatoria de cada uno de estos parámetros permite otorgar el índice de predicción laparoscópico que será un herramienta más para decidir la factibilidad de la citorreducción primaria.

Ante un PIV ≥ 8 la chance de lograr una citorreducción óptima es de 0, valor predictivo positivo (VPP) de 100%^(12,13). Por este motivo se recomienda en estos casos iniciar el tratamiento mediante quimioterapia neoadyuvante y evaluar la respuesta luego de 3 ciclos para realizar una cirugía de intervalo.

Cuando se plantea neoadyuvancia se implementa tratamiento de poli quimioterapia estándar con el plan paclitaxel 175 mg/m² día 1 administrado intravenoso durante 3 horas y carboplatino 6 AUC día 1 cada 3 semanas, previo control hematológico.

Se indican 3 ciclos y se evalúa respuesta por parte del equipo con imágenes y CA 125 para decidir conducta a seguir.

Luego de la cirugía de intervalo se indican 3 ciclos más del mismo esquema de quimioterapia .

RESULTADOS

Tres de las 16 pacientes fueron diagnosticadas con otro tipo de tumor mediante el estudio anatomopatológico intraoperatorio o diferido siendo referidas rápidamente para iniciar su tratamiento oncoespecífico.

En las pacientes restantes (n=13), luego de realizar el score de Fagotti, 9 fueron consideradas como candidatas a citorreducción primaria, pero en una de ellas dado su mal performance estatus se decidió realizar inicialmente neoadyuvancia. La paciente falleció 24 horas luego de la laparoscopia por un trombo-embo-

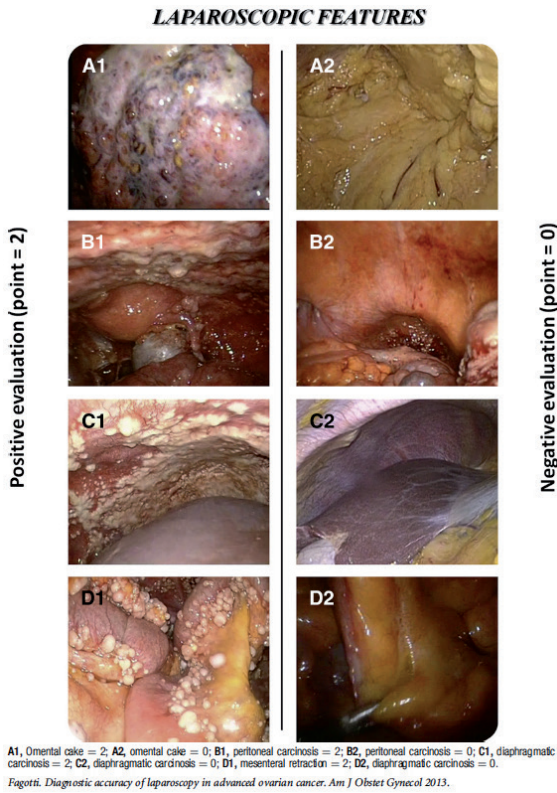


Figura 6.a

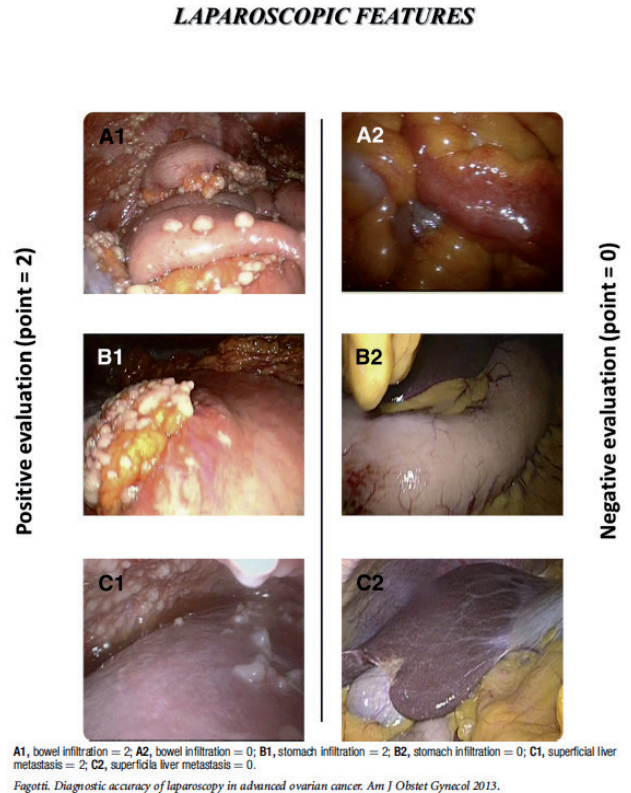


Figura 6.b

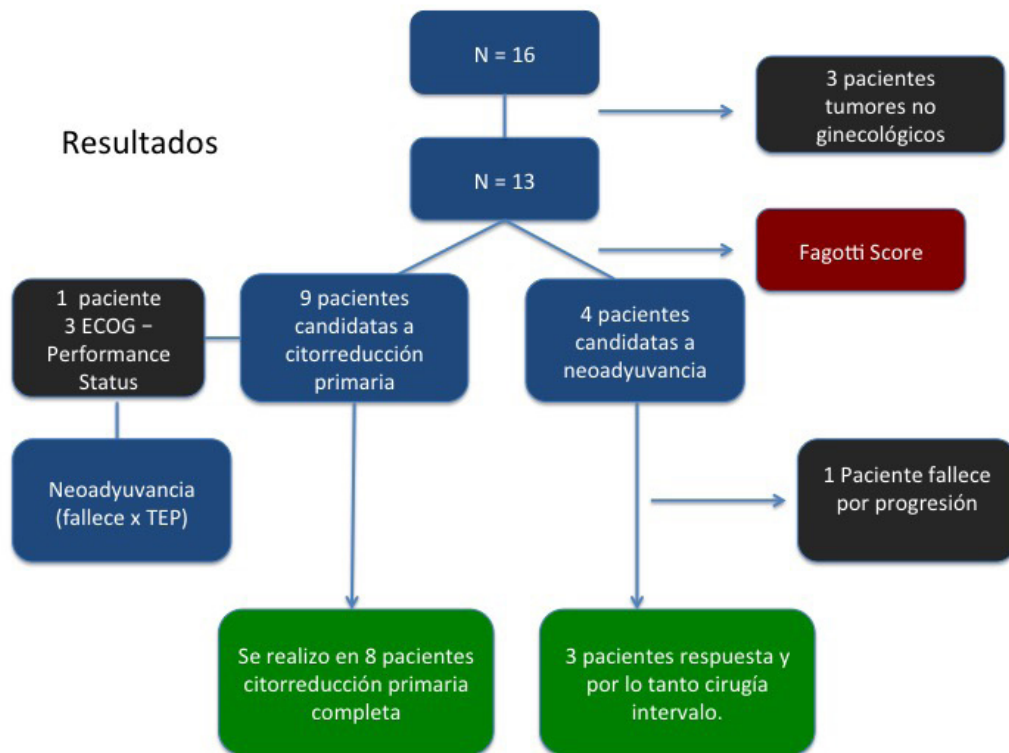


Figura 7

lismo pulmonar a pesar de las medidas profilácticas de rutina.

Fue factible realizar una citorreducción óptima por lo tanto en 8 pacientes, pero es de destacar que en 1 de ellas existió una discordancia dada por la presencia de mayor enfermedad no objetivada durante la laparoscopia por adherencias peritoneales.

En la rama de neoadyuvancia, (n=4) 3 pacientes presentaron respuesta clínica, imagenológica y humoral y por lo tanto fue posible realizar cirugía de intervalo.

La única paciente de este grupo que no obtuvo respuesta, progresó su enfermedad rápidamente falleciendo en la evolución a pesar de la quimioterapia de segunda línea.

Luego de 14 meses de seguimiento, 11 pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de ovario en estadio avanzado continúan en seguimiento sin evidencias de recurrencias hasta la fecha (Figura 7).

DISCUSIÓN

Si bien se trata de una experiencia preliminar con 16 casos creemos que se trata de una herramienta muy útil en la toma de decisiones terapéuticas en este tipo de pacientes.

La justificación actual como sostiene el Profesor Ramírez de realizar en forma sistemática una evaluación laparoscópica frente a pacientes con sospecha de cáncer de ovario avanzado se basa en (10):

1. Este enfoque podría evitar en ciertas pacientes (masas irresecables, importante carga tumoral, mal performance status) una laparotomía innecesaria que resultaría en una citorreducción subóptima.
2. Aquellas pacientes consideradas no candidatas a citorreducción primaria podrían proceder inmediatamente a quimioterapia neoadyuvante sin tener que recuperarse de una laparotomía.
3. Permite recolección de tejido tumoral para diagnóstico histológico definitivo, excluir primarios no ginecológicos y realizar un análisis molecular del tumor en beneficio de tratamientos oncoespecíficos.

El concepto de laparoscopia en cáncer de ovario avanzado no es nuevo. El primer estudio publicado que evaluó el abordaje laparoscópico previo a una citorreducción primaria fue publicado por Vergote en 1998. Este análisis retrospectivo incluyó 285 pacientes con carcinoma de ovario avanzado en el cual 49 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante en

base a los hallazgos laparoscópicos siendo este estudio el punta pie inicial para el desarrollo de esta estrategia⁽¹⁵⁾.

En el año 2005 Fagotti y su grupo de trabajo reportan 65 pacientes con sospecha de cáncer de ovario avanzado evaluadas previo a la realización de laparotomía mediante laparoscopia como herramienta predictora de citorreducción. Diversos parámetros se consideraron para predecir la conducta, entre ellos la presencia de masas ováricas, epiplón en coraza (omental cake), carcinomatosis peritoneal o diafragmática, retracción del mesenterio, infiltración intestinal o de estómago, metástasis hepáticas entre otros (16). En el 87% de las pacientes se confirmó durante el abordaje laparotómico la predicción primaria según los hallazgos laparoscópicos. La tasa de exactitud global de la laparoscopia en la predicción de citorreducción óptima fue del 90%⁽¹⁶⁾.

El valor predictivo negativo (VPN) de la evaluación clínica-imagenológica fue del 73%, mientras que el VPN de la laparoscopia fue del 100%, es decir, ningún caso considerado irresecable mediante los hallazgos laparoscópicos pudo ser resecable mediante laparotomía⁽¹⁶⁾.

Este estudio fue actualizado un año después, cuando Fagotti y su grupo de trabajo proponen el índice de predicción (Predictive Index Value – PIV) en base a parámetros objetivos de la laparoscopia⁽¹⁷⁾.

En este estudio a 64 pacientes con sospecha de cáncer de ovario avanzado se les realizó un abordaje inicial laparoscópico seguido de laparotomía utilizando los hallazgos laparoscópicos del estudio previo para estimar las chances de citorreducción. La puntuación de cada ítem fue sumada para obtener una puntuación final o PIV el cual permitía predecir la citorreducción primaria o recurrir a quimioterapia neoadyuvante⁽¹⁷⁾.

La precisión global del modelo de predicción fue de aproximadamente el 75% evidenciando que con un PIV ≥ 8 la probabilidad de lograr una citorreducción óptima fue de 0, es decir VPP del 100%.

Este estudio fue el primero en sustentar el concepto de que ciertas variables laparoscópicas podrían predecir la posibilidad de citorreducción en forma más precisa que los hallazgos imagenológicos⁽¹⁷⁾.

A punto de partida de este estudio así como estudios posteriores del mismo grupo de trabajo el valor de la cirugía laparoscópica y en especial el PIV emerge como una herramienta útil para definir la factibilidad de la citorreducción primaria. Proporciona un puntaje objetivo de la difusión de la enfermedad en cavidad peritoneal y predice con elevada precisión la posibilidad de lograr citorreducción primaria^(12,13).

Surgieron sin embargo interrogantes tales como cual debe ser la experiencia del equipo quirúrgico o si se trata de una herramienta reproducible ya que para algunos autores solo sería factible su realización en centros de específicos⁽¹¹⁾.

Por estas razones se planteó la realización del estudio multicéntrico Olympia- Mito 13, en el que se evaluó la aplicación del PIV en 4 centros satelitales. De un total de 120 pacientes con sospecha clínica e imagenológica de cáncer de ovario avanzado, la tasa de exactitud en la predicción de citorreducción primaria fue mayor al 80%⁽¹²⁾.

En el año 2015 el mismo grupo de trabajo publica una puesta a punto utilizando un modelo laparoscópico actualizado para predecir la citorreducción completa en base al nuevo criterio de citorreducción completa del GOG (residuo 0) y los avances en la cirugía fundamentalmente del abdomen superior⁽¹³⁾. Los autores proponen evaluar un PIV > 10 como predictor más preciso para lograr una citorreducción. Con un PIV > 10, la probabilidad de lograr una citorreducción completa fue de 0 y el riesgo de laparotomía innecesaria fue del 33,2%. Concluyeron por lo tanto que el PIV actualizado al valor de corte establecido de 10 conduce a una tasa más baja de exploraciones laparótomicas inapropiadas⁽¹³⁾.

Recientemente Rutten y colaboradores publican los resultados del un estudio multicéntrico randomizado cuyo objetivo principal fue evaluar la laparoscopia para predecir la citorreducción primaria en pacientes con sospecha de cáncer de ovario avanzado. Se incluyó 201 pacientes que fueron randomizadas a citorreducción primaria inicial o evaluación laparoscópica⁽¹⁸⁾.

La laparoscopia se utilizó posteriormente para guiar el tratamiento inicial, cirugía primaria o neoadyuvancia seguida de cirugía de intervalo. Se realizaron 10 (10%) de laparotomías no justificadas en el grupo laparoscopia versus 39 (39%) en el grupo de cirugía primaria (RR, 0.25; 95% CI, 0.13 to 0.47; P <.001).

Adicionalmente, solo un 4% de las pacientes del grupo de laparoscopia debió realizarse erróneamente cirugía primaria y de intervalo ocurriendo en el 28 % de las pacientes del grupo cirugía primaria (P <.001).

Los autores concluyen que el abordaje inicial laparoscópico reduce el número de laparotomías injustificadas y se trata de una herramienta razonable que permite seleccionar que pacientes se beneficiarían de quimioterapia neoadyuvante⁽¹⁸⁾.

La evidencia analizada ha determinado que las guías actuales de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) incluyan el abordaje laparoscópico como herramienta útil para evaluar la posibilidad de

citorreducción en pacientes con cáncer de ovario. Asimismo, recomiendan que si el juicio clínico no considera factible lograr la citorreducción óptima debería considerarse la quimioterapia neoadyuvante y posteriormente la cirugía de intervalo⁽¹⁹⁾.

Esta herramienta ha sido incorporada por muchos otros centros de referencia mundial como el MD Anderson Cancer Center, Instituto del Cáncer de Milán y en la región Hospital Italiano de Buenos Aires.

En base a estas experiencias y a los estudios previos que han evidenciado beneficios en la utilización de la laparoscopia en cáncer de ovario avanzado fue que nos planteamos implementar el Score de Fagotti como predictor de citorreducción primaria.

La posibilidad de visualizar directamente la cavidad peritoneal y la difusión de la enfermedad representa una oportunidad diagnóstica y selectiva que permite brindar la mejor opción terapéutica de manera individualizada.

Este modelo alcanza una tasa global de concordancia aproximadamente del 88 %, siendo la tasa mayor para el compromiso del omento (94%) y la menor para afectación intestinal (82%) seguramente debido a la longitud del intestino (12,13).

Si bien no es un modelo perfecto se trata de un abordaje seguro y reproducible que puede ser considerado como una buena herramienta de triage para confirmación diagnóstica y selección precisa de pacientes candidatas a citorreducción primaria o neoadyuvancia.

Al tratarse de un procedimiento mínimamente invasivo con escasa o nula morbilidad no retrasaría el inicio de la quimioterapia y evitaría la realización de laparotomías innecesarias.

Proporciona adicionalmente la posibilidad de brindar un alivio sintomático en aquellas pacientes con ascitis acumulada.

Finalmente en pacientes con performance status comprometido, edad avanzada o comorbilidades es el método de elección para iniciar rápidamente la neoadyuvancia dado que las complicaciones de la citorreducción se incrementan considerablemente en este grupo de pacientes⁽⁹⁾.

En nuestra experiencia creemos que la implementación de esta herramienta permite excluir diagnósticos diferenciales (10% tumores no ginecológicos), arribar rápidamente al diagnóstico y a la extensión de la enfermedad.

En nuestro sistema actual de salud esta estrategia permite administrar adecuadamente tiempos y planificar una cirugía de manera adecuada y por equipos entrenados beneficiando no solo a las pacientes sino que también a instituciones.

El rol de la laparoscopia si bien se ha establecido en múltiples centros referentes continúa aún siendo objeto de estudio y debate a nivel internacional siendo varios los estudios actuales en marcha.

Sin lugar a dudas estos estudios volcarán mayor evidencia en un futuro próximo que permitirán una selección mucho más precisa y reproducible.

Referencias bibliográficas:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):359–86.
2. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002; 20(5):1248–59.
3. Chang S-J, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2013;130(3):493–8.
4. Bristow RE, Lee MH, Bristow RE, Dowdy SC, Cliby WA, Raman S, et al. Predicting surgical outcome for advanced ovarian cancer, surgical standards of care, and the concept of kaizen. *Gynecol Oncol*. 2009;112(1):1–3.
5. Gerestein CG, Nieuwenhuyzen-de Boer GM, Eijkemans MJ, Kooi GS, Burger CW. Prediction of 30-day morbidity after primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2010;46(1):102–9.
6. Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, Richard SD, Rodríguez N, Bookman MA, et al. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: An analysis of GOG 182. *J Clin Oncol*. 2015; (33): 937-943
7. Vergote I, Trop CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIc or IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(10):943–53.
8. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015; 386:249–57.
9. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016; 143(1):3-15.
10. Ramirez Professor PT. Upping the ante in assessing the feasibility of surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: A modified laparoscopic Predictive Index score. *Gynecol Oncol*. 2015;139:1–2.
11. Rodríguez Gómez-Hidalgo N, Martínez-Cannon BA, Nick AM, Lu KH, Sood AK, Coleman RL, et al. Predictors of optimal cytoreduction in patients with newly diagnosed advanced-stage epithelial ovarian cancer: time to incorporate laparoscopic assessment into the standard of care. *Gynecol Oncol*. 2015;137(3):553–8.
12. Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P, Surico D, Buda A, Mandato VD, et al. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 209 :462 1-11.
13. Petrillo M, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Cosentino F, Chiantera V, et al. Definition of a dynamic laparoscopic model for the prediction of incomplete cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: Proof of a concept. *Gynecol Oncol*. 2015; 139(1):5-9.
14. Saadi J, Perrota M Testa R. Cirugía Laparoscópica en Ginecología Oncológica: Técnicas quirúrgicas e indicaciones. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2017. 228 p.
15. Vergote I, De Wever I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol*. 1998; 71(3):431–6.
16. Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, Lo Voi R, Bifulco G, Testa AC, et al. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol*. 2005 ;96(3):729–35.
17. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Ercoli A, Lorusso D, Rossi M, et al. A Laparoscopy-Based Score To Predict Surgical Outcome in Patients With Advanced Ovarian Carcinoma: A Pilot Study. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(8):1156–61.
18. Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, Gaarenstroom KN, Naaktgeboren CA, van Gorp T, et al. Laparoscopy to Predict the Result of Primary Cytoreductive Surgery in Patients With Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2017; 20;35(6):613-21.
19. Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Chen L, Ann Crispens M, et al. NCCN Guidelines Index Ovarian Cancer. Version 1, 2017 Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. [Fecha de consulta: agosto de 2017]

Recidiva loco-regional del cáncer de colon

Revisión diagnóstica y terapéutica

Dr. Ruben Daniel Varela Palmer¹, Dr. Roberto Taruselli Morencio²,
Dr. Gonzalo San Martín³, Dr. Gastón Cáceres³, Dr. Ulises Parada²

Resumen

El objetivo de esta comunicación es la revisión del diagnóstico y tratamiento de la recidiva loco-regional del cáncer de colon. Definimos a la recidiva loco-regional como aquella limitada al sitio quirúrgico de resección, y a la recidiva ganglionar regional, mesentérica o retroperitoneal. No se incluye aquí la recidiva local endoluminal, la carcinomatosis peritoneal extensa, ni los pacientes en estadio IV. Se analizó la literatura reciente y se efectuó un análisis retrospectivo de una serie de casos clínicos.

En la discusión del tema se analizaron; a) los factores pronósticos que influyen en la aparición de la recidiva y que hemos clasificado en tradicionales y modernos, b) los distintos planes de seguimiento postoperatorio, y por último c) las distintas tácticas terapéuticas de rescate oncológico, en especial su tratamiento quirúrgico.

El conocimiento de los factores pronósticos de recidiva, marca la estrategia de seguimiento de los pacientes operados de cáncer de colon, y contribuye a planificar la conducta terapéutica. No existe un plan ideal único para el seguimiento de los pacientes operados. Este debe ser personalizado, identificando los pacientes

de alto riesgo. Se discute si el PET debe ser incluido sistemáticamente en los planes de seguimiento.

La recidiva loco-regional, aún tratada quirúrgicamente, tiene un mal pronóstico y alta morbilidad, pero muchas veces es la única solución para el paciente. La cirugía de la recidiva es compleja y demandante. Es conveniente por lo tanto, realizar una adecuada selección de pacientes cuando se opta por el tratamiento quirúrgico.

Palabras clave: cáncer de colon, recidiva, recidiva loco-regional, tratamiento de la recidiva del cáncer de colon.

Abstract

The objective of this communication is to review the diagnosis and treatment of loco-regional recurrence of colon cancer. We define loco-regional recurrence as that limited to the resection surgical site, and regional, mesenteric or retroperitoneal lymph node recurrence. Local endoluminal recurrence, extensive peritoneal carcinomatosis, and stage IV patients are not included here. The recent literature was analyzed and a retrospective analysis of a series of clinical cases was carried out.

In the discussion of the subject they were analyzed; a) the prognostic factors that influence the onset of recurrence and that we have classified into traditional and modern, b) the various plans for postoperative follow-up, and finally c) the different therapeutic tactics of oncological rescue, especially surgical treatment. The knowledge of the prognostic factors of recurrence, marks the strategy of follow-up of patients operated on for colon cancer, and contributes to planning the therapeutic behavior. There is no single ideal plan for the follow-up

1. Profesor Titular de Clínica Quirúrgica "A"

2. Profesor Agregado Clínica Quirúrgica "A"

3. Asistentes de Clínica Quirúrgica "A"

Trabajo realizado en la Clínica Quirúrgica "A". Hospital de Clínicas.

Facultad de Medicina. UDELAR. Montevideo. Uruguay.

Dr. Ruben Daniel Varela Palmer

Florencio Escardó 1365 (CP11700)

e-mail: rubendanielvarela@gmail.com

of operated patients. This should be personalized, identifying high-risk patients. It is debated whether PET should be systematically included in follow-up plans.

The loco-regional recurrence, still treated surgically, has a poor prognosis and high morbidity and mortality, but often it is the only solution for the patient. Recurrence surgery is complex and demanding. It is convenient, therefore, to make an adequate selection of patients when opting for surgical treatment.

Keywords: colon cancer, relapse, loco-regional recurrence, treatment of colon cancer recurrence.

Resumo

O objetivo desta comunicação é rever o diagnóstico e o tratamento da recorrência loco-regional do câncer de cólon. Definimos a recorrência loco-regional como aquela limitada ao local cirúrgico de ressecção e recidiva do linfonodo regional, mesentérico ou retroperitoneal. A recorrência endoluminal local, a carcinomatose peritoneal extensa e os pacientes no estágio IV não estão incluídos aqui. A literatura recente foi analisada e uma análise retrospectiva de uma série de casos clínicos foi realizada.

Na discussão sobre o assunto, eles foram analisados; a) os fatores prognósticos que influenciam o início da recorrência e que classificamos em tradicionais e modernos, b) os vários planos para o seguimento pós-operatório e, finalmente, as diferentes táticas terapêuticas de resgate oncológico, especialmente o tratamento cirúrgico.

O conhecimento dos fatores prognósticos de recorrência, marca a estratégia de acompanhamento dos pacientes operados para câncer de cólon e contribui para o planejamento do comportamento terapêutico. Não existe um plano ideal único para o acompanhamento dos pacientes operados. Isso deve ser personalizado, identificando pacientes de alto risco. É debatido se PET deve ser sistematicamente incluído nos planos de acompanhamento.

A recorrência loco-regional, ainda tratada cirurgicamente, tem um mau prognóstico e alta morbidade e mortalidade, mas muitas vezes é a única solução para o paciente. A cirurgia de recorrência é complexa e exigente. É conve-

niente, portanto, fazer uma seleção adequada de pacientes ao optar por tratamento cirúrgico. *Palavras-chave:* câncer de cólon, recaída, recorrência loco-regional, tratamento da recorrência do câncer de cólon.

INTRODUCCIÓN

La tasa de incidencia del cáncer colo-rectal en el Uruguay es de 38.07/100000 habitantes en hombres y de 15,28/100000 en mujeres. La tasa de mortalidad es respectivamente de 19,23 y 12,78/ 100000 habitantes. Estos datos provienen del Registro Nacional de Cáncer.

El principal tratamiento del cáncer de colon con intención curativa continúa siendo la cirugía.

La quimioterapia adyuvante ha contribuido a reducir el índice de recidivas loco-regionales y a distancia, alargando de esta manera el período libre de enfermedad.

A pesar de los esfuerzos en el diagnóstico precoz, la optimización de las técnicas quirúrgicas y el tratamiento oncológico integral, la recidiva de la enfermedad se produce en un porcentaje que varía según los distintos autores entre un 25 a 45% de los pacientes. La mayoría de dichas recidivas se producen en los primeros 5 años del seguimiento. Algunos autores clasifican las mismas en precoces (dentro de los primeros 2 años) y tardías (luego de los 2 años).^(3,4)

Las cifras que expresan los porcentajes de recidivas son globales e incluyen todos los tipos de recidivas. Las que ocurren a distancia, hígado y pulmón, así como las locales (endoluminal en la línea de sutura o perisutura), o regionales, carcinomatosis peritoneal extensa, localizada, ganglionar, mesentérica o retroperitoneal.

Sin embargo, hay un grupo peculiar de pacientes que presentan en la evolución posoperatoria una recidiva local o regional peculiar en ausencia de diseminación peritoneal extensa o a distancia. Se trata de recidivas en el lecho quirúrgico de resección, aisladas o comprometiendo órganos vecinos. Recidivas ganglionares regionales, mesentéricas o retroperitoneales. Es a este grupo de pacientes al que nos referiremos. Es un grupo seleccionado sin dudas. La literatura los agrupa con distintas denominaciones. Nosotros preferimos la denominación de recidiva loco-regional.

A los efectos de ilustrar este trabajo presentamos una pequeña serie de casos clínicos, tratados en la Clínica Quirúrgica "A" y en el ambiente extra-hospitalario por dos de los autores (RT y RV).

La literatura consultada es muy abundante y cuando se refiere a recidiva del cáncer de colon, en general no especifica de qué tipos de pacientes se trata. No existen trabajos específicos que hablen de los problemas que nos presentan este grupo peculiar de pacientes

Se analizaron los factores pronósticos que más influyen en la génesis de las recidivas locales. Los clasificamos arbitrariamente en "tradicionales" y "modernos". Entre los primeros se encuentran: la oportunidad de la intervención quirúrgica, el estadio patológico final luego de la resección quirúrgica, el factor cirujano y la calidad de la cirugía, la topografía tumoral (colon derecho vs izquierdo), las complicaciones postoperatorias, la necesidad de transfusión sanguínea, los marcadores tumorales etc. Entre los segundos se destacan los moleculares y genéticos.

A continuación se analizaron los distintos planes de seguimiento posoperatorio que tienen como objetivo común diagnosticar precozmente la recidiva. Existen distintos grados de controversia en cuanto a frecuencia y calidad de los estudios a solicitar. Existe una gran variación en los programas de seguimiento, y se hace difícil concluir la mejor combinación entre frecuencia y estudios. Se concluye finalmente que el seguimiento debe tener un enfoque multidisciplinario y personalizado.

A los efectos de la discusión del tema y en relación a la prevención y tratamiento de la recidiva nos hemos hecho las siguientes preguntas: 1) ¿Cuál sería la mejor conducta frente a un tratamiento quirúrgico inicialmente no satisfactorio? y 2) ¿Qué hacer frente a una recidiva diagnosticada? Hemos tratado de dar respuesta a dichas preguntas y emitir nuestras conclusiones al respecto.

Hicimos especial hincapié en el tratamiento quirúrgico de la recidiva.

El principal objetivo de este trabajo es desentrañar los problemas diagnósticos y de tratamiento de la recidiva loco-regional del cáncer de colon.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda bibliográfica la hemos realizado en los motores de PUBMED y MEDLINE. Se establecieron los siguientes filtros de búsqueda.

Publicaciones de menos de 15 años.

Publicaciones originales, revisiones y metanálisis.

Publicaciones en idioma inglés y en español.

Las palabras claves utilizadas fueron. Recidiva del cáncer de colon, recidiva locorregional del cáncer de colon.

ANÁLISIS DEL TEMA BASADO EN LA LITERATURA Y EN LA EXPERIENCIA DE LOS AUTORES

Los trabajos científicos acerca de la recidiva loco-regional del cáncer de colon con las limitaciones que impusimos, no son numerosos. Existen muchas publicaciones que se refieren a las recidivas a distancia sobre todo hepáticas y también muchas publicaciones de la carcinomatosis peritoneal secundaria al cáncer de colon. La gran mayoría de los trabajos de recidivas incluyen también las recidivas del cáncer de recto.

A los cirujanos les disgusta hablar de ciertos temas entre ellos sin duda, la recidiva del cáncer de colon. Enfrentarse a una recidiva puede parecer a priori un fracaso terapéutico.

Cuando esta enfermedad se presenta, el cirujano y el resto del equipo tratante se enfrenta a un dilema diagnóstico y terapéutico de difícil resolución.

Pensemos en el siguiente cuadro clínico. Un paciente operado de cáncer de colon con menos de dos años de evolución, en el cual, durante su seguimiento periódico, se diagnostica una recidiva locorregional, ubicada en el lecho quirúrgico, de un tamaño apreciable, comprometiendo un órgano vecino, con una colonoscopia normal, sin evidencia de diseminación a distancia.

- El diagnóstico clínico de sospecha de recidiva loco-regional se hizo gracias a la historia funcional, el examen físico pero sobre todo a las imágenes obtenidas por medio de una TAC de alta resolución o una RNM con o sin elevación del CEA.
- ¿Es necesario confirmar histológicamente que se trata de una recidiva tumoral o es suficiente con el diagnóstico imagenológico, PET incluido?

Las opiniones en este punto están divididas. Hay prácticamente un acuerdo general de los colegas oncólogos en no iniciar ningún tratamiento oncoespecífico sin diagnóstico patológico de confirmación. Sabemos que en otros países hay otras opiniones.

De esa manera el equipo tratante se enfrenta a un dilema diagnóstico y terapéutico de difícil solución. En primer lugar, para efectuar una toma biopsica, de la lesión diagnosticada se debe recurrir a maniobras invasivas que en algunos casos puede implicar la realización de una laparotomía.

El advenimiento de los procedimientos de punciones biopsicas mini-invasivas (ecoguiadas, o guiadas por tomografía) y las técnicas laparoscópicas han sido de mucha utilidad y son ampliamente utilizadas. El riesgo teórico de la siembra de los trayectos de punción percutánea está siempre latente y constituye un

argumento en contra de su utilización. Como ya dijimos en última instancia el cirujano puede verse enfrentado a la necesidad de realizar una laparotomía si nos es posible técnicamente recurrir a procedimientos mini-invasivos

- La punción guiada por imagenología puede ser positiva para malignidad o no.
- En el primer caso se presenta la interrogante de si realizar un tratamiento oncoespecífico neoadyuvante de la recidiva o proceder al tratamiento quirúrgico de entrada.
- En el segundo caso tendrá en primer lugar el dilema de si va a proceder simplemente a la biopsia o a la exéresis completa de la recidiva. De optar por la biopsia y de ser ésta positiva en diferido se procederá a la neoadyuvancia o a la cirugía de exéresis en forma diferida.
- De optar por la biopsia extemporánea y de ser ésta positiva se procederá a la cirugía inmediata, para la cual deberá haber una preparación previa del equipo y de las condiciones operatorias del paciente.

No es sencillo por lo tanto, tomar este tipo de decisiones en este grupo peculiar de pacientes. Es un verdadero desafío para todo el equipo tratante.

Para abordar el amplio espectro de posibilidades diagnósticas y terapéuticas de este tipo de pacientes hemos efectuado el análisis pormenorizado de los factores pronósticos de recidiva del cáncer de colon, el diagnóstico precoz mediante los distintos planes de seguimiento de los pacientes operados, y el tratamiento multidisciplinario de la recidiva diagnosticada.

A los efectos prácticos dividiremos este análisis en los siguientes subcapítulos:

1) FACTORES PRONÓSTICOS DE LA RECIDIVA LOCO-REGIONAL DEL CÁNCER DE COLON

El conocimiento y la detección de los factores pronósticos que están relacionados con la recidiva del cáncer de colon, puede modificar las estrategias de vigilancia posoperatoria y además permite planificar las conductas terapéuticas más adecuadas para aquellos pacientes de alto riesgo de padecerla.

Podemos clasificar arbitrariamente a los factores pronósticos en dos subgrupos a saber, los tradicionales y los modernos.

Los factores tradicionalmente conocidos y en general aceptados son:

- a) La oportunidad de la cirugía inicial (de coordinación o de urgencia por una complicación).
- b) El estadio patológico final del tumor (estadio II o III) una vez efectuada la cirugía inicial.
- c) Si se indicó o no quimioterapia adyuvante.

- d) El grado de experiencia del equipo quirúrgico inicial.
- e) La topografía del tumor. (colon derecho o izquierdo).
- f) Los antecedentes de complicaciones intraoperatorias o posoperatorias.
- g) Si hubo necesidad de transfusiones peri-operatorias de sangre o derivados.
- h) Si los marcadores tumorales estaban elevados o no en el inicio de la enfermedad.

Los factores modernos serían los factores moleculares y genéticos de reciente conocimiento y en plena y permanente investigación.

Factores tradicionales.

a. Oportunidad de la cirugía

Se ha mencionado clásicamente que la cirugía de urgencia en el caso de complicaciones del cáncer de colon como la perforación, abcedación u oclusión son factores que aumentan el riesgo de recidiva loco-regional. En el caso de la abcedación y la perforación el riesgo de siembra intraoperatoria es en algunos casos muy alto. Lograr una resección R0 en algunos tumores complicados es de muy difícil ejecución técnica.^(1,2,3)

Es recomendable que estos tumores se operen en la medida de lo posible en forma coordinada y no urgente. El advenimiento de los stentscolónicos que solucionan la situación oclusiva de urgencia, ha mejorado la sobrevida de estos pacientes que se operan en mejores condiciones. El uso de antibióticos y los procedimientos no invasivos de drenaje de abscesos han mejorado las condiciones preoperatorias de pacientes con cánceres sobreinfectados.

b. Estadio tumoral

El gráfico 1 nos muestra las diferencias de incidencia de recidiva cuando se las analiza en los distintos estadios en especial el EII y el EIII.⁽⁴⁾

En el mismo vemos como, mientras en el estadio II la incidencia de recidiva es de un 2.05 % en el estadio III es de un 7%.

Evidentemente esta diferencia debe sustentarse en la aparición de recidivas de origen ganglionar loco-regional.

Se ha afirmado clásicamente que los tumores T3 y T4 tiene dos veces más posibilidades de tener recidivas que los T1 y 2. (4,6). También se ha afirmado que la recidiva es más frecuente en los tumores N2 que en los N1, y varía en relación al número de ganglios resecados.

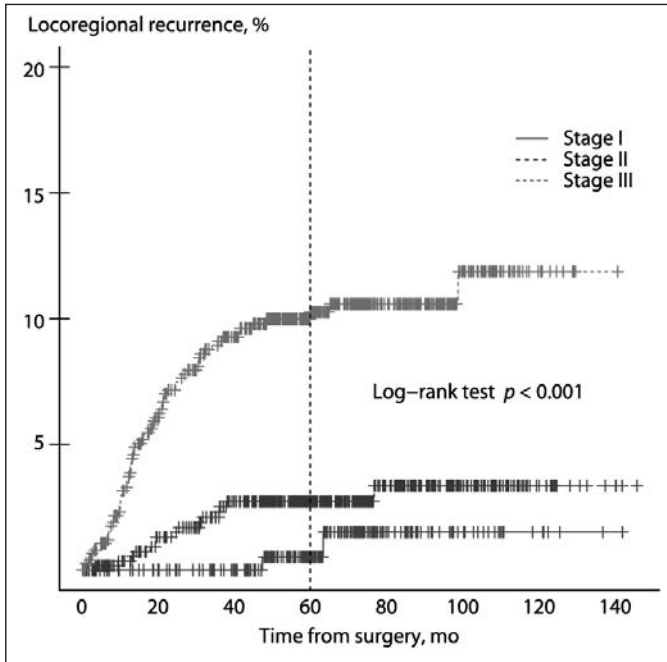


Grafico 1

Incidencia de recidiva loco-regional de cáncer de colon según el estadio tumoral inicial. Harris GJC, et al. Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. Dis Colon Rectum. 2002;45:1029-34.

Se ha establecido que es necesario reseccionar un mínimo de 12 ganglios en las resecciones de colon que se realizan con criterios curativos.

La diferenciación histológica del tumor también se ha considerado un factor que incide en la recidiva. De ese modo los tumores indiferenciados tienen una mayor probabilidad de ocasionarla.^(4,6)

En fechas recientes se discutió el papel favorecedor de recidivas de los tumores mucinosos, clásicamente vinculados a la misma.⁽⁷⁾

c. Estadio tumoral. Adyuvancia y sobrevida libre de enfermedad.

La siguiente tabla nos muestra la sobrevida libre de enfermedad relacionada al estadio tumoral con la realización o no de adyuvancia.⁽⁶⁾

Tabla 1. Nótese en ella la diferencia en la sobrevida libre de enfermedad cuando se realiza o no adyuvancia sobre todo en el estadio III.

e. La experiencia del equipo quirúrgico y el centro asistencial.

En la bibliografía abundan los trabajos demostrando que la probabilidad de recidiva es menor cuando el paciente es operado por un equipo quirúrgico experimentado y en un centro especializado.⁽⁹⁾

f. La topografía tumoral

Los pacientes portadores de cáncer de colon derecho tienen un riesgo significativamente mayor de tener una recidiva loco-regional que aquellos que tienen un cáncer de colon izquierdo.⁽¹⁰⁾

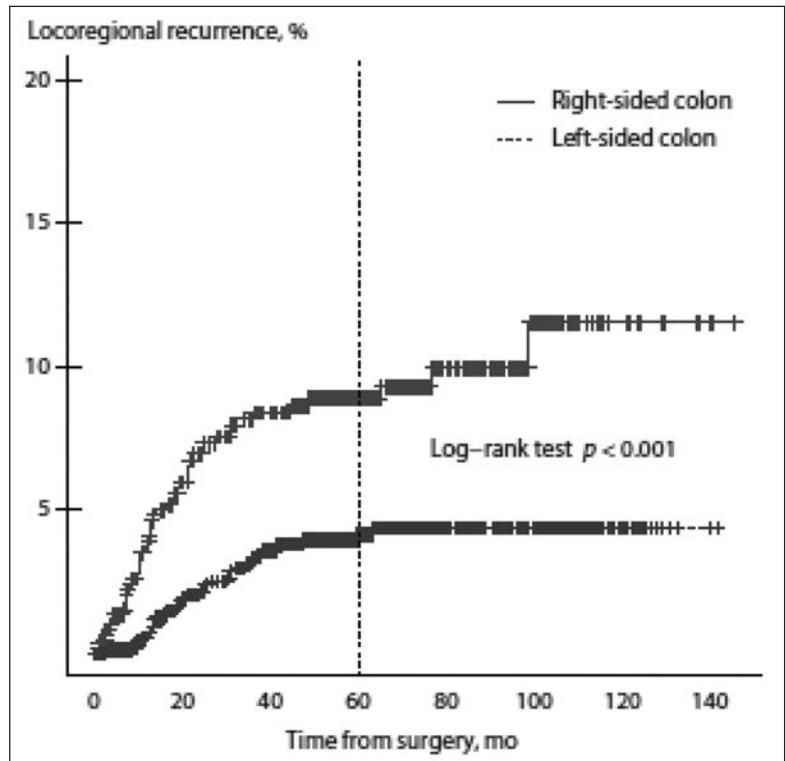
Stage	Patients (n)	DFS (% (95% CI))	Studies(n)
Without adjuvant therapy			
II	2250	81.4 (75.4 - 87.4)	8
III	312	49.0 (23.2 - 74.8)	2
With adjuvant therapy			
II	2655	79.3 (75.6 - 83.1)	6
III	8624	63.6 (59.3 - 67.9)	15
Adjuvant status unclear			
II	10654	81.1 (77.3 - 84.8)	5
III	9489	58.7 (50.0 - 67.5)	5

Tabla 1

Sobrevida libre de enfermedad a los 5 años en cáncer de colon según estadio y realización o no de adyuvancia. Böckelman C., et al. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: A systematic review and meta-analysis of recent literature. ActaOncol 2015;28;54:5-16.

GRAFICO 2

Recidiva loco-regional y topografía tumoral. Park JH. Difference in Time to Locoregional Recurrence Between Patients With Right-Sided and Left-Sided Colon Cancers. Dis Colon Rectum. 2015;58:831-7



Existe abundante literatura científica actual remarcando los diferentes comportamientos biológicos de los tumores del colon derecho si se los compara con los cánceres de colon izquierdo y de recto. En las estadísticas mundiales sobre los tumores de colon y recto se engloban todas las topografías como si los tumores respectivos tuvieran todos el mismo comportamiento biológico. Quizás sea tiempo de ir considerando las distintas topografías dentro del colon como entidades tumorales diferentes, a pesar de que son todos adenocarcinomas.

g. Complicaciones posoperatorias

La falla de sutura posoperatoria en la primera intervención quirúrgica se ha invocado como causa predisponente de recidiva loco-regional.⁽¹¹⁾

h. Necesidad de transfusión sanguínea en el perioperatorio.

Es clásico afirmar que las transfusiones sanguíneas perioperatorias aumentan el riesgo de tener una recidiva tumoral y metástasis a distancia luego de la cirugía del tumor primario. Sin embargo la mayoría de estudios consultados descartan actualmente esta afirmación.^(12, 13)

i. Marcadores tumorales y recidiva

Un CEA mayor de 5 ng/ml en el preoperatorio se relaciona con un mayor índice de recidivas luego de la cirugía.^(5,6)

Factores modernos

La mutación del gen Kras se ha vinculado con una probabilidad más alta de tener una recidiva. El análisis de la literatura reciente muestra resultados contradictorios al respecto.^(14,15)

En lo que refiere al gen BRAF algunos estudios lo relacionan con una peoría de la supervivencia global pero no hay estudios que lo relacionen con la recidiva.

El MMR status (sistema de reparación del ADN) se lo ha relacionado con el riesgo de recidiva si es P (proficiente o no deficiente) en mayor medida que si es D (deficiente).⁽⁶⁾

2. DIAGNÓSTICO DE LA RECIDIVA LOCO-REGIONAL DEL CÁNCER DE COLON

Existe mucha controversia en cuanto a cómo realizar el seguimiento de los pacientes operados de cáncer de colon. Los estudios a solicitar así como su frecuencia varían con los distintos autores. Existen programas diferentes según los países y dentro de los mismos. No existe un criterio común.

En lo que sí hay consenso es que el seguimiento debe ser multidisciplinario y personalizado. Ello conducirá inevitablemente al diagnóstico precoz de la recidiva, a su tratamiento de rescate y por consiguiente al aumento de la supervivencia si aquel es exitoso.^(16,17, 18,19)

No existe un único método diagnóstico capaz de detectar a tiempo una recidiva.

La clínica en forma aislada es incapaz de detectar recidivas tempranas ya que la mayoría de ellas son asintomáticas y pasan desapercibidas en el examen físico.

La elevación del CEA es un marcador pronóstico de recidiva y de respuesta al tratamiento. Es capaz de identificar recidivas tempranas y tratables. Sin embargo en el caso de los tumores indiferenciados puede no elevarse causando confusión y retardo terapéutico. Un valor mayor a los 5 ng/ml tiene un valor predictivo positivo de un 80% para detectar recidiva en forma global incluidas las metástasis hepáticas^(20,21,22,23)

Si analizamos específicamente la recidiva local, el aumento del CEA es falso positivo en un 16% y los falsos negativos llegan aun 40%⁽²⁴⁾.

El seguimiento endoscópico tiene valor en la detección de la recidiva de la línea de sutura y en la detección de lesiones metácronas. Tiene escaso o nulo valor para los pacientes con recidiva extraluminal pudiendo en ese caso confundir al clínico que realiza el seguimiento.

Los estudios imagenológicos juegan un papel clave en la detección de las recidivas. La mayoría de los autores recomiendan en sus pautas a la TAC de tórax abdomen y pelvis, solicitada a intervalos regulares, o antela sospecha clínica o elevación del CEA.

Hay estudios modernos que califican a la TAC como gate-keeper del PET TC.

También hay estudios que muestran un mejor resultado del PETTC si se lo compara con la TAC convencional, en pacientes con elevación del CEA.^(25,26)

En pacientes con CEA elevado el PETTC tiene una sensibilidad de 85 a 97% una especificidad de 77 a 94%, un VPP de 93.8% y un VPN de 87.8%.^(27,28,29)

Debemos aclarar sin embargo que la FDG no es ciento por ciento específica para los tumores malignos. Un granuloma de la sutura, un proceso inflamatorio no tumoral o el hecho de haber recibido radioterapia los meses previos pueden causar situaciones falsas positivas. Este tipo de hallazgos ocasionalmente han llevado a cirugías innecesarias, no exentas de morbilidad.^(30,31)

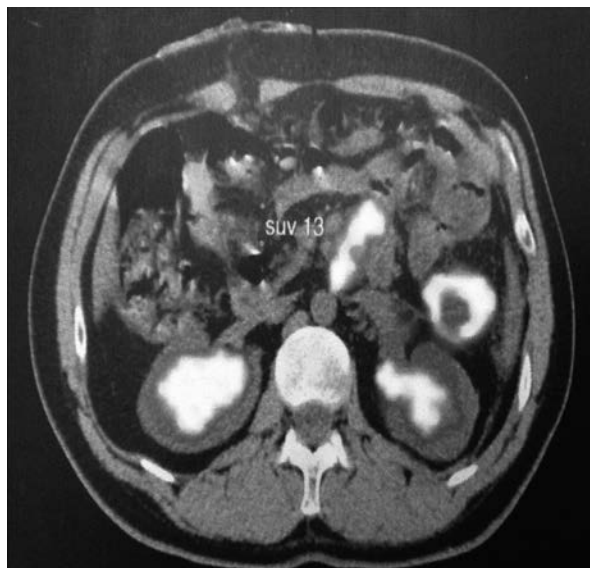
Estudios recientes ponen en duda si se debería incluir sistemáticamente el PET

como el primer estudio a solicitar para la detección de la recidiva.^(32,33)

Como conclusión podría establecerse que los planes de seguimiento deben ajustarse a los pacientes de riesgo, además deben ser multidisciplinarios y personalizados.

Fotografía número 1.

PET SCAN que muestra recidiva retroperitoneal izquierda, local y ganglionar



3. CONDUCTA TERAPÉUTICA FRENTE A UN TRATAMIENTO INICIAL NO SATISFATORIO PACIENTES CON ALTO RIESGO DE RECIDIVA

Los pacientes con alto riesgo de recidiva, motivado por la presencia de alguno de los factores analizados, deben ser sometidos a un plan de seguimiento individualizado con estrecha vigilancia. Una vez que se detecta la recidiva se deberá actuar en forma rápida con el objetivo del rescate terapéutico y de mejora en la sobrevida.

Ahora bien nos hacemos la siguientes preguntas:

- ¿Es lícito adelantarse a la recidiva en dichos pacientes?
- Podría plantearse la neoadyuvancia del cáncer de colon con riesgo de recidiva loco-regional, como se indica actualmente para el cáncer de recto bajo?
- Es posible plantear un second-look quirúrgico en forma sistemática?

Para dar respuestas a estas preguntas lamentablemente no existe evidencia científica sólida. El tratamiento debe ser individualizado, contemplando al paciente y a las características de la enfermedad. Además debe estar basado en el juicio clínico y la experiencia del equipo tratante.

La terapia adyuvante en el cáncer de colon operado ha sido planteada, con el objetivo de prevenir la recidiva local regional y a distancia. Los distintos planes así como los medicamentos utilizados se hallan

en continuo cambio. Indicaciones más precisas y la utilización de terapias con anticuerpos monoclonales son actualmente dos hechos relevantes y motivo de innumerables trabajos científicos.

Los estudios MOSAIC y QUASAR, en la década pasada ya habían demostrado una mejora en la supervivencia de los pacientes sometidos a poliquimioterapia adyuvante.

Sin embargo la adyuvancia se ha indicado en forma selectiva según el estadio patológico final y en aquellos pacientes de alto riesgo de recidiva. Existió consenso amplio en utilizarla en los Estadios III, T3 de naturaleza mucinosa, T4, y en aquellos que habían sido operados en plena complicación como oclusión o perforación.

Asimismo se ha demostrado que en los pacientes operados con Estadio patológico final II la adyuvancia mejora discretamente tanto la supervivencia libre de enfermedad como la supervivencia global. (Quasar collaborative group. Lancet 2007.)

También se ha planteado el tratamiento neoadyuvante en el cáncer de colon diagnosticado, que tiene altas chances de recidiva local. El objetivo en este caso sería, mejorar la resecabilidad y así obtener cirugías R0. Las debilidades de este proceder serían: el sobretatamiento en algunos casos y el aumento de la toxicidad de las drogas. En este sentido el grupo colaborativo Foxtrot publicó un avance de su trabajo. Allí ya se obtuvieron cifras estadísticamente significativas de cirugías R0. Recientes estudios de los grupos The Prodigy 22 y Eckinox trial van en ese sentido. Todos estos estudios establecen que la tomografía de alta resolución es el método idóneo para determinar que pacientes se incluirán en un tratamiento neoadyuvante, ya que es capaz de detectar factores de riesgo loco-regionales como tumores T4, o N+.

Desde los trabajos de Sugarbaker y de Elias se ha intentado detectar y tratar precozmente la recidiva en pacientes sin evidencias clínicas de la misma. La evidencia disponible proviene fundamentalmente de series retrospectivas que en cierta proporción presentan una morbimortalidad significativa, también en pacientes con exploraciones negativas para recidiva. (Sugarbaker P. Second-Look Surgery for Colorectal Cancer: Revised Selection Factors and New Treatment Options for Greater Success. International Journal of Surgical Oncology 2011)

Dos trabajos recientes van en esa misma línea.^(34,35)

¿Cómo proceder cuando la recidiva es diagnosticada?

¿Se deben operar de entrada estos pacientes o someterlos a neoadyuvancia?

Como ya se ha dicho hay escasa evidencia disponible. No existen ensayos clínicos aleatorizados. Hay estudios observacionales con bajo número de pacientes. Por otra parte hay dificultades en la interpretación de la evidencia pues los estudios tienen sesgos importantes como: el hecho de que muchos de ellos combinan resultados de recidiva de cáncer de colon y recto, y otros combinan recidivas loco-regionales y a distancia.

El tratamiento debe ser multimodal y con una estrategia individualizada. Se debe tener en cuenta que sin cirugía no existen sobrevividas a cinco años.

El objetivo de la cirugía debe ser obtener una resección sin dejar enfermedad microscópica. Dos estudios recientes avalan estos hechos.^(36,37)

Existe un grupo de pacientes en los que la recidiva se diagnostica por la aparición de complicaciones, las cuales a su vez pueden ser de resolución quirúrgica urgente, e imposibilitan de dicha manera la realización de tratamiento neoadyuvante.

4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA RECIDIVA LOCO-REGIONAL

La premisa fundamental e ideal de la cirugía de la recidiva del cáncer de colon es lograr una resección R0. Para que ella se cumpla se deben dar ciertas condicionantes. En primer lugar, que la recidiva sea técnicamente resecable, en segundo lugar que el paciente tenga un adecuado performance status, y en tercer lugar que el centro quirúrgico y el equipo de cirujanos tengan experiencia en este tipo de cirugías.

En aquellos casos en los cuales la obtención de una R0 es dudosa, la cirugía se puede indicar con criterio de disminución de la masa tumoral o de citoreducción, en ese caso tendría un carácter paliativo, y debería ser seguido en la mayoría de los casos de adyuvancia de rescate.

En los casos en los cuales es altamente probable que se trate de resecciones R1 y R2, algunos autores proponen la quimioterapia intra-operatoria y otros la radioterapia intra-operatoria.

Se ha mencionado que este tipo de cirugías son muy demandantes tanto para el paciente como para

el cirujano. El primero debe conocer de antemano mediante un consentimiento informado y adecuado que puede sufrir secuelas orgánicas y funcionales de magnitud tras la cirugía.

El criterio de reseabilidad exitosa depende de varios factores:

- La topografía de la recidiva y sus relaciones viscerales, vasculares y parietales.
- Los criterios imagenológicos de una TC de alta definición .
- La experiencia del equipo quirúrgico y del centro asistencial.

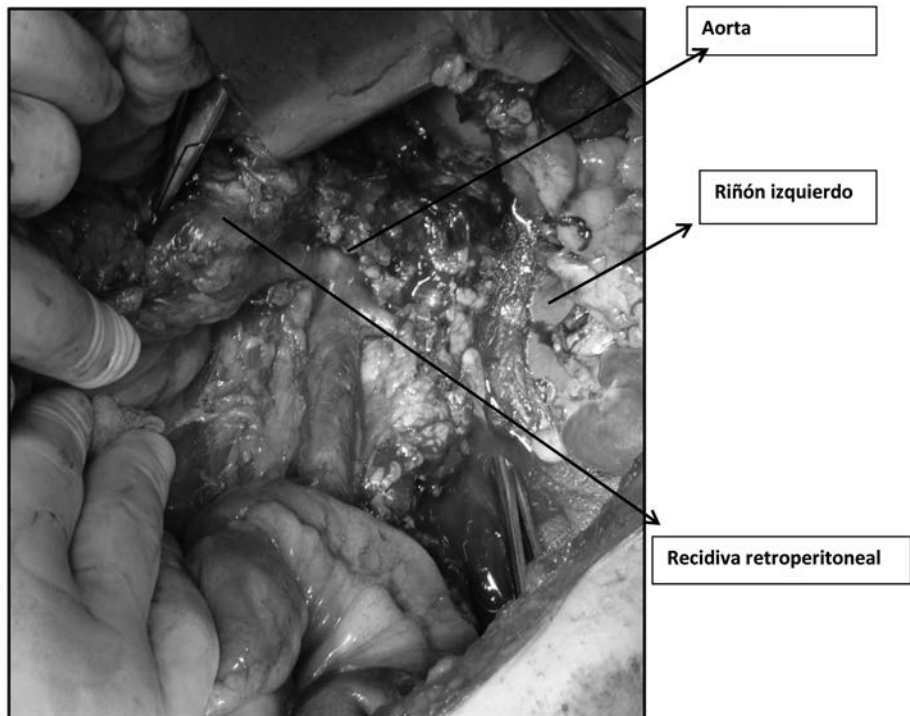
Tradicionalmente se admite que existen órganos y estructuras resecables sin dejar grandes secuelas funcionales como ejemplo: las adenopatías retroperitoneales, los riñones y las glándulas suprarrenales, los uréteres, el intestino delgado, el estómago, la vejiga y por supuesto el colon involucrado. En contraposi-

ción están los órganos y estructuras irreseables o con cuya resección las secuelas funcionales serían nefastas. Ellos son: la aorta , la vena cava inferior, el duodeno-páncreas, la arteria y venas ilíacas.

El advenimiento de las técnicas laparoscópicas y de otras técnicas innovadoras, (selladores de vasos sanguíneos, sutura mecánica) el control de los sangrados intraoperatorios, los cuidados intra y posoperatorios han disminuido algunos riesgos de este tipo de intervenciones.

El procedimiento quirúrgico en general se caracteriza por:

- Ser de larga duración
- Tener pérdidas sanguíneas entre moderadas e importantes
- Necesitar de varios especialistas trabajando juntos
- El uso de tecnologías avanzadas de sellado de vasos
- Requerimiento de CTI posoperatorio casi siempre



Fotografía número 2.
Foto operatoria correspondiente a la fotografía del PET de la fotografía 1

2) Análisis de los casos clínicos

El tema de la recidiva loco-regional del cáncer de colon ha concitado nuestro interés desde hace un largo tiempo. En los dos últimos años hemos tratado un conjunto de pacientes seleccionados cuyas características generales se exponen a continuación:

Datos generales.

Total 8 casos clínicos

Edad promedio 63 años

5 sexo femenino 3 sexo masculino

Características patológicas de los casos clínicos

TABLA 2.

Características patológicas de los casos clínicos

Caso	Primer diagnostico	Diagnóstico de recidiva	Topografía de recidiva	Cirugía de la recidiva
1	Colon izquierda	Pet a los 15 m	Pediculo renal mesenterio y delgado	Nefrectomía izq Vaciamiento ganglionar retroperitoneal y resección de delgado
2	Colon izq. Oclusion	Pet a los 16 m	Mesocolon izquierdo y nodulohepatico	Vaciamiento ganglionar retroperitoneal y resección hepatica
3	Colon izq	Tac a los 26 m	Pared abdominal fistulizada	Resección parcial
4	Colon derecho	Tac a los 11 m	Pared delgado higado	Resección completa
5	Colon izquierdo	Pet a los 36 m	Psoas uréter y vasos iliacos y mesocolon	Resección de colon meso nefrectomía izq y de psoas iliaco
6	Colon derecho	Tac a los 13 meses	Pediculo mesentérico vena st	Bypass enterico
7	Colon izquierdo	Tac y Pet a los 36 m	Riñon izq parcial mesocolon y delgado	Nefrectomía, resección delgado y vaciamiento gang
8	Colon izquierdo		Ganglios retroperitoneales mesentérico inf.	Resección ganglionar

Características clínicas de los ocho casos.

La mayoría de los casos clínicos fueron operados de urgencia por alguna complicación del tumor primario. Entre ellos, la mayoría por oclusión intestinal. En un caso se trató de un tumor abcedado. La cirugía primaria realizada fue una técnica estándar en la mayoría de los casos pero la cosecha ganglionar fue escasa (menos de 12 ganglios) en la mayor parte de los mismos. La mayoría de los tumores fueron T3 o T4 voluminosos y comprometiendo algún órgano vecino. La mayoría fueron tumores del colon izquierdo, presentándose en forma aguda oclusiva.

La herramienta diagnóstica en la búsqueda de una recidiva posoperatoria más utilizada fue el PET, aunque en algunos casos este fue precedido por la TAC.

La mayoría de las recidivas se diagnosticaron antes de los dos años. Solo un caso se asoció a una sospecha de secundarismo hepático que luego la anatomía patológica no confirmó.

La mayoría de las cirugías efectuadas por las recidivas fueron realizadas por un equipo entrenado y de experiencia, en el Hospital Universitario. Fueron cirugías altamente demandantes de resección multivisceral, de larga duración, con transfusiones intraoperatorias y con necesidad de CTI posoperatorio. Al momento de escribir este informe no se suscitaron muertes operatorias (en 30 días) pero si complicacio-

nes variadas como: Infecciones del sitio quirúrgico y de la herida operatoria, colecciones serosas, hemáticas y linfáticas en el lecho quirúrgico.

Dado el pequeño número de pacientes nos vemos impedidos de realizar un análisis estadístico del mismo.

Sobrevida luego de la cirugía

Las gráficas que se presentan a continuación muestran las diferencias en la sobrevida de aquellos pacientes que no se operan y dentro de los que se operan aquellos en los cuales el cirujano pudo realizar una RO una R1 y una R2. (39)

La sobrevida media es de 30 meses. La sobrevida al año es del 72%, a 3 años el 31%, y a los 5 años de solo el 15%. Mientras que la sobrevida libre de enfermedad es de 60% al año y de 30% a los 3 años.

Desde el punto de vista quirúrgico podemos concluir que: las indicaciones de tratamiento quirúrgico de la recidiva loco-regional del cáncer de colon se deberían realizar en casos estrictamente seleccionados; la mayor parte de las veces se trata de cirugías complejas, de resección multivisceral, con alta morbi-mortalidad perioperatoria. Las decisiones terapéuticas deben ser adoptadas para cada caso clínico por parte de un comité multidisciplinario. En dicho comité deberá realizarse un balance cuidadoso entre morbi-mortalidad/ sobrevida/ posibilidad de recidiva locoregional.

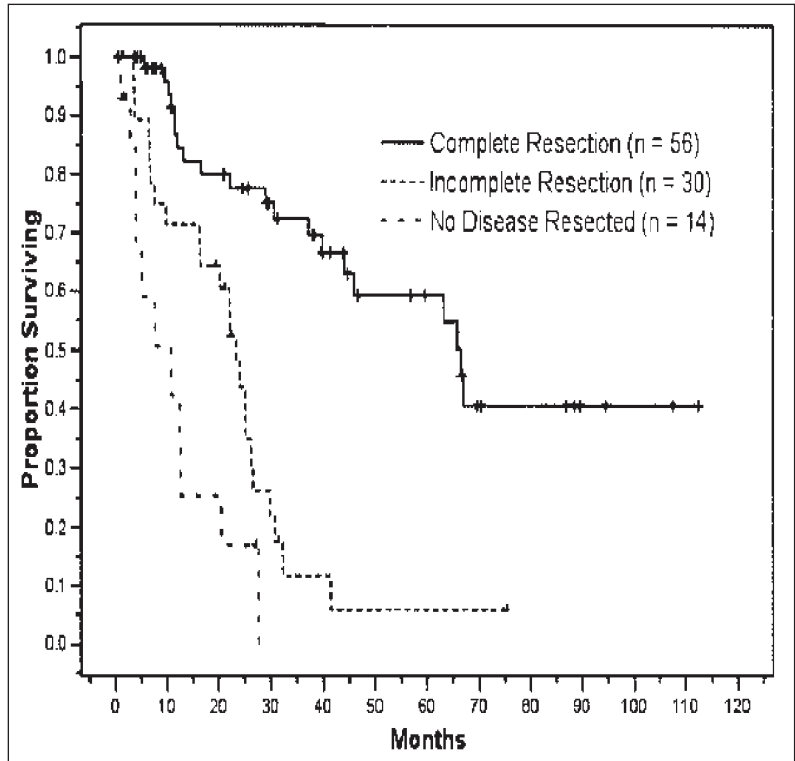


GRAFICO 3.
Sobrevida relacionada con el tipo de resección quirúrgica .LANDMANN. CLINICS IN COLON AND RECTAL SURGERY 2005

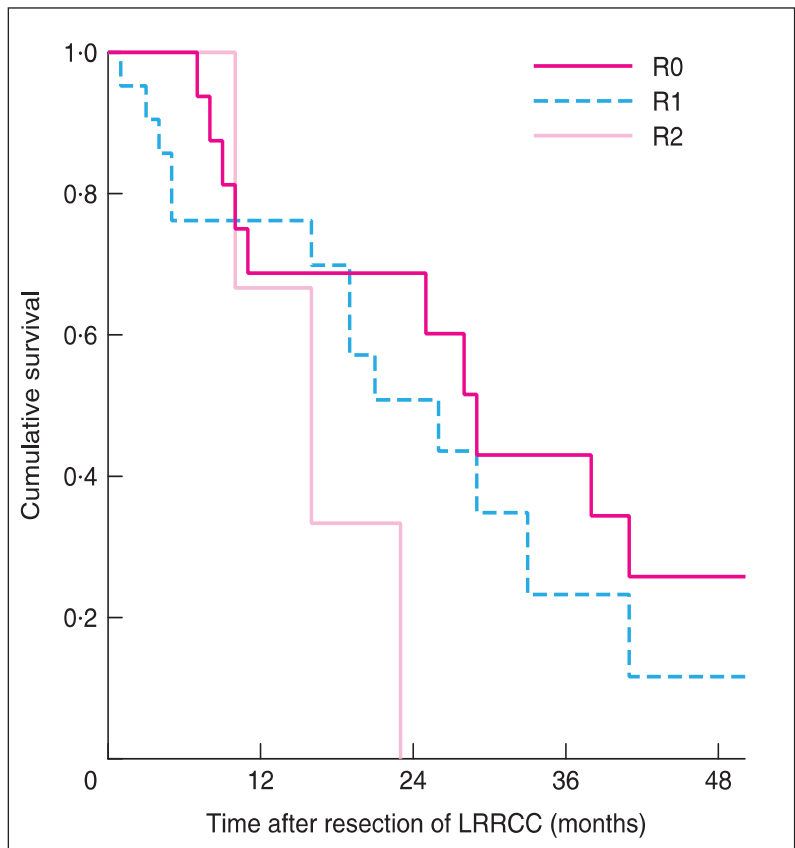


GRAFICO 4.
Sobrevida acumulada relacionada con el tiempo de evolución de los distintos procedimientos quirúrgicos. D. P. Harji. British Journal of Surgery 2013

CONCLUSIONES

Conocer y tener presentes ante cada caso clínico particular, los factores pronósticos de recidiva, puede marcar la estrategia de seguimiento posoperatorio y prevenir la recidiva. En el caso de que esta última aparezca nos permite además planificar la mejor conducta terapéutica. Los estudios moleculares prometen ser los que contribuyan más a la detección precoz de la recidiva.

Es menester señalar que no existe un plan de seguimiento posoperatorio ideal que sea capaz de detectar a tiempo la recidiva. La recomendación es de que el mismo sea adaptado a cada paciente en particular es decir; debe ser individualizado.

Se deben claramente identificar los pacientes de riesgo. En la experiencia de muchos autores se discute la inclusión del PET como herramienta diagnóstica para todos los pacientes.

Una vez que la recidiva es diagnosticada, se plantean varias opciones que dependen de múltiples variables: 1) neoadyuvancia de la recidiva 2) cirugía de la recidiva seguida o no de quimioterapia adyuvante.

Ya establecimos que la cirugía de la recidiva esta indicada en casos seleccionados, es altamente compleja y demandante y con una elevada morbimortalidad perioperatoria.

La recidiva aun tratada quirúrgicamente tiene mal pronóstico y alta morbimortalidad.

Nos preguntamos cómo poder anticiparse a la recidiva y algunos autores plantean un "second look" sistemático en los pacientes de alto riesgo.

Son temas de controversia y de futuros trabajos:

- 1) El planteo de quimioterapia en todos los estadios operados
- 2) La poliquimioterapia intraoperatoria
- 3) La radioterapia intraoperatoria
- 4) ¿Se justificaría realizar una cirugía de citoreducción en todos los casos?
- 5) Finalmente nos preguntamos cual sería la estrategia en la segunda recidiva. Aquí existen más dudas y preguntas que certezas.

Nuestra recomendación es que la cirugía oncológica del cáncer de colon debe ser efectuada, en la medida de lo posible, de manera electiva, y la cirugía de la recidiva debería realizarse en centros de referencia con alto volumen y experiencia de los equipos quirúrgicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Wong SK, Jalaludin BB, Morgan MJ, Berthelsen AS, Morgan A, Gatenby AH et al. Tumor pathology and long-term survival in emergency colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51:223-30.
2. Ghazi S, Berg E, Lindblom A, Lindfors U; Low-Risk Colorectal Cancer Study Group. Clinicopathological analysis of colorectal cancer: a comparison between emergency and elective surgical cases. *World J Surg Oncol*. 2013;11:133
3. Sjövall A, Granath F, Cedermark B, Glimelius B, Holm T. Loco-regional recurrence from colon cancer: a population-based study. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:432-40.
4. Harris GJC, Church JM, Senagore AJ, Lavery IC, Hull TL, Strong SA, et al. Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2002; 45:1029-34.
5. Park JH, Kim MJ, Park SC, Kim MJ, Hong CW, Sohn DK, et al. Difference in Time to Locoregional Recurrence Between Patients With Right-Sided and Left-Sided Colon Cancers. *Dis Colon Rectum*. 2015; 58:831-37.
6. Böckelman C, Engelmann BE, Kaprio T, Hansen TF, Glimelius B. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: A systematic review and meta-analysis of recent literature. *Acta Oncol* 2015; 54: 5-16.
7. Verhulst J, Ferdinande L, Demetter P, Ceelen W. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol* 2012;65:381-88.
8. Knijn N, Mogk SC, Teerenstra S, Simmer F, Nagtegaal ID. Perineural Invasion is a Strong Prognostic Factor in Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Am J Surg Pathol* 2016; 40:103-12.
9. Barbas A, Turley R, Manthyl C, Migaly J, Effect of surgeon Specialization on long term Survival following cancer resection at an NCI-Designated Cancer Center. *J Surg Oncol*. 2012; 106: 219-23.
10. Yahagi M, Okabayashi K, Hasegawa H, Tsuruta M, Kitagawa Y. The worse prognosis of Right-sided Compared with Left-sided Colon Cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2016; 20:648-55.
11. Kube R, Mroczkowski P, Granowski D, Benedix F, Sahn M, et al. Anastomotic leakage after colon cancer surgery: a predictor of significant morbidity and hospital mortality, and diminished tumour-free survival. *Eur J Surg Oncol*. 2010; 36:120-24.
12. Donohue JH, Williams S, Cha S, Windschitl HE, Witzig TE, Nelson H, et al. Perioperative blood transfusions do not affect disease recurrence of patients undergoing curative resection of colorectal carcinoma: a Mayo/North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol*. 1995;13:1671-78.
13. Tarantino I, Ukegjini K, Warschkow R, Schmied BM, Steffen T, Ulrich A, et al. Blood transfusion does not adversely affect survival after elective colon cancer resection: a propensity score analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2013; 398:841-49.
14. Roth A, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, et al. Prognostic role of K-ras and Braf in stage II and III Resected colon cancer, Result of a translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, Sakk 60-00 Trial. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 20;28(3):466-74.
15. Hutchins G et al. Value of mismatch repair, KRAS and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 1261-70.

16. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN, See AM. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 **Nov 24**;11: CD002200.
17. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts& Figures: 2011 – 2013. Disponible en: <https://pajamarun.racesonline.com/uploads/Colorectal-Facts-Figures.pdf> [Fecha de consulta: noviembre, 2017]
18. Duineveld LA, van Asselt KM, Bemelman WA, Smits AB, Tanis PJ, van Weert HC, et al. Symptomatic and Asymptomatic Colon Cancer Recurrence: A Multicenter Cohort Study. *Ann Fam Med*. 2016; 14:215-20.
19. van Gestel YR, de Hingh IH, van Herk-Sukel MP, van Erning FN, Beerepoot LV, Wijsman JH, et al. Patterns of metachronous metastases after curative treatment of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol*. 2014;38:448–54.
20. Carriquiry L, Piñeyro A. Should carcinoembryonic antigen be used in the management of patients with colorectal cancer? *Dis Colon Rectum*. 1999; 42:921-29.
21. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324:1-8.
22. Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H Jr, Jessup JM, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2001;19:1865-78.
23. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24:5313–27.
24. Gan S, Wilson K, Hollington P. Surveillance of patients following surgery with curative intent for colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2007;13: 3816-23.
25. Mittal BR, Senthil R, Kashyap R, Bhattacharya A, Singh B, Kapoor R. 18F-FDG PET-CT in evaluation of postoperative colorectal cancer patients with rising CEA level. *Nucl Med Commun*. 2011;32:789–93.
26. Metser U, You J, McSweeney S, Freeman M, Hendler A. Assessment of tumor recurrence in patients with colorectal cancer and elevated carcinoembryonic antigen level: FDG PET/CT versus contrast-enhanced 64-MDCT of the chest and abdomen. *Am J Roentgenol*. 2010;194:766–71.
27. Lu YY, Chen JH, Chien CR, Chen WT, Tsai SC, Lin WY, et al. Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2013; 28:1039-47.
28. Calgar M, Yener C, Karabulut E. Value of CT, FDG PET-CT and serum tumor markers in staging recurrent colorectal cancer. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2015;10: 993-1002.
29. Moritani K, Hasegawa H, Okabayashi K, Ishii Y, Endo T, Kitagawa Y. Difference in the recurrence rate between right- and left-sided colon cancer: a 17-year experience at a single institution. *Surg Today*. 2014; 44(9): 1685–1691.
30. Takahara K, Kakinoki H, Ikoma S, Udo K, Tobu S, Satoh Y, et al. Suture Granuloma Showing False Positive Findings on FDG PET/TC. *Case Rep Urol* 2013; 2013:472642.
31. Lee JH, Lee KG, Park HK, Song SY, Kim JY, Kim YH, et al. Inflammatory pseudotumor of the kidney mimicking malignancy on FDG18 PET/TC in a patient with diabetes and hepatocellular carcinoma. *Clin Nuc Med*. 2012;37:699-701.
32. Gade M, Kubik M, Fisker RV, Thorlacius-Ussing O, Petersen LJ. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT as first choice in the detection of recurrent colorectal cancer due to rising CEA. *Cancer Imaging*. 2015;15: 11-18
33. Panagiotidis E, Datsis IE, Rondogianni P, Vrontzou E, Skilakaki M, Exarhos D, et al. Does CEA and CA 19-9 combined increase the likelihood of 18F-FDG in detecting recurrence in colorectal patients with negative CT?. *Nucl Med Commun*. 2014;35: 598-605
34. Ripley R, Davis JL, Kemp CD, Steinberg SM, Toomey MA, Avital I. Prospective randomized trial evaluating mandatory second look surgery with HIPEC and CRS vs. standard of care in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases. *Trials* 2010; 11: 62.
35. Klaver CE, Musters GD, Bemelman WA, Punt CJ, Verwaal VJ, Dijkgraaf MG et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with colon cancer at high risk of peritoneal carcinomatosis; the COLOPEC randomized multicenter trial. *BMC Cancer*. 2015; 15:428.
36. Hallet J, Zih FS, Lemke M, Milot L, Smith AJ, Wong CS, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy and multivisceral resection to optimize R0 resection of locally recurrent adherent colon cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40:706-12.
37. Landmann G, Weiser MR. Surgical Management of Locally Advanced and Locally Recurrent Colon Cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2005;18:182-89.
38. Taylor W, Donohue JH, Gunderson LL, Nelson H, Nagorney DM, Devine RM, et al. The Mayo Clinic experience with multimodality treatment of locally advanced or recurrent colon cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:177-85.
39. Harji D, Sagar PM, Boyle K, Griffiths B, McArthur DR, Evans M. Surgical resection of recurrent colonic cancer. *Br J Surg*. 2013;100: 950-58.

Normas de publicación

GENERALIDADES

La Revista adoptará la licencia Creative Commons: Reconocimiento-NoComercial-SinObrasDerivadas

<http://creativecommons.org/>

que permite al usuario acceder, compartir y distribuir el material con fines no comerciales.

Las opiniones o declaraciones expresadas en la revista reflejan los puntos de vista de los autores y no representan la opinión oficial del Consejo Editorial, a menos que se lo señale expresamente.

Presentación del trabajo

Los trabajos deben presentarse de acuerdo a las siguientes normas:

Las páginas deben numerarse consecutivamente abajo y al centro.

Tablas y figuras: debe señalarse en el texto el lugar donde referir la tabla o a la figura. **(No incluir ni tablas ni figuras en el texto)**. Cada tabla o ilustración debe imprimirse en papel por separado con el título y la leyenda correspondiente y debe guardarse en el CD, pendrive o documento electrónico en un archivo separado, siempre identificadas en los textos.

Página del título. Debe incluir:

- Título del artículo redactado en forma concisa pero informativa, con subtítulos si corresponde.
- Nombre completo de cada autor, con la mención del grado académico más alto.
- Cargos docentes o científicos que ocupa (n), nombre del departamento, institución o dependencia de actúa (n).
- Nombre del departamento o institución responsable.
- Nombre, dirección, teléfono, fax o e-mail del autor responsable de la correspondencia acerca del manuscrito.
- La fuente o apoyo en forma de subvenciones, equipos, fármacos o todos ellos.

Resúmenes y palabras clave:

La segunda página del manuscrito debe contener un resumen en español, portugués e inglés, de no más de 250 palabras ordenado de la siguiente manera: Introducción, Material y Método, Resultados, Conclusiones, donde se establezcan los objetivos del estudio o investigación, los procedimientos básicos, los principales descubrimientos y las conclusiones finales. Deben enfatizarse los aspectos nuevos e importantes del estudio y las observaciones.

Se debe **usar la forma impersonal**, omitiendo juicios críticos o comentarios sobre el valor del artículo y se evitarán las citas de autores y las referencias a tablas, cuadros e ilustraciones.

Palabras clave: se utilizará un **máximo de 10**, que se colocarán a continuación de los resúmenes. Deberán describir el contenido del artículo y facilitar su inclusión en índices, dentro de lo posible de acuerdo a los descriptores MeSH.

Texto.

Comenzará en la página 3.

En general, aunque no necesariamente, constará de: Introducción – Revisión de la literatura – Material y Método – Resultados – Discusión – Conclusiones. En artículos muy extensos podrán ser necesarios más subtítulos.

Introducción.

Se exponen con claridad la naturaleza, los fundamentos y los objetivos del estudio, dando una idea de su alcance e importancia así como de las limitaciones. Los objetivos deben figurar al final de la introducción.

Revisión de la literatura.

Debe basarse en una revisión lo más exhaustiva posible que permita actualizar los conocimientos en los asuntos que tengan relación directa y específica con el trabajo en cuestión. Es conveniente evitar el exceso de citas, sometiéndolas previamente a una selección que asegure coherencia y unidad temática.

Material y método.

Se describen los procedimientos utilizados de forma que el lector pueda juzgar sobre la propiedad de los métodos y el grado de precisión de las observaciones. Se identifican los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos en forma detallada, para permitir la reproducción de los resultados. Se darán referencias sobre métodos establecidos, incluyendo además, en este caso, una breve descripción. Se describirán los métodos nuevos o modificados sustancialmente, explicando las razones de su uso y evaluando sus limitaciones. Los procesos químicos y fármacos utilizados se mencionan por principio activo, incluyendo dosis y forma de administración. No deben mencionarse nombres de pacientes, iniciales o número de ingreso a los hospitales.

Normas éticas.

Cuando se presenten experimentos sobre seres humanos se indicará si los procedimientos que se siguieron estaban de acuerdo con las normas éticas del comité responsable (institucional o regional) o con la declaración de Helsinki en la versión revisada de 1996.

Estadística.

Describir los métodos estadísticos con suficiente detalle como para permitir al lector preparado el acceso a los datos originales y que verifique los resultados que se presentan.

Cuantificar los hallazgos siempre que sea posible y presentarlos con los indicadores apropiados de medición de error o de incertidumbre (como los intervalos de confianza).

Se debe evitar el fiarse exclusivamente de comprobaciones de hipótesis estadísticas, como el uso de valores de p, que no permiten transmitir una información cuantitativa importante.

Se debe discutir la elegibilidad de los sujetos de experimentación. Se deben dar detalles sobre la aleatorización.

Se describirán los métodos y el éxito de cualquier tipo de técnica para observar a ciegas. Se deberá informar sobre complicaciones del tratamiento, así como precisar el número de observaciones. Se mencionarán los casos perdidos de la observación (como los abandonos en un ensayo clínico). Las referencias para el diseño del estudio y los métodos estadísticos se deberán remitir, cuando

sea posible, a trabajos estándar (con páginas consignadas), en lugar de remitir a los trabajos donde los diseños o métodos fueron originalmente publicados.

Especificar cualquier programa de computadora de uso general utilizado.

Resultados.

Es el informe riguroso de la observación experimental. Debe presentarse en forma clara, concisa y lógica, utilizando cuadros, estadísticas gráficas y otras ilustraciones que permitan una mejor interpretación de los hechos que se quieren demostrar. Deben ajustarse a los objetivos planteados en la introducción.

Discusión.

Se abre juicio sobre los resultados obtenidos; se explica, discute y puntualiza su idoneidad y sus limitaciones, comparándolos con los de otros autores. Se debe mostrar cómo los datos obtenidos en los resultados pueden llevar al planteo inicial.

Conclusiones.

Se destacan los descubrimientos o aportes importantes del trabajo, los que deben estar íntegramente respaldados por los resultados y ser una respuesta los objetivos de la investigación.

Agradecimientos.

Se dirigen solamente a aquellas personas que han contribuido sustancialmente al estudio.

BIBLIOGRAFÍA

Las referencias bibliográficas se numerarán consecutivamente, en el orden en que aparecen mencionadas en el texto. Las referencias que sólo se citan en tablas o figuras deben numerarse según la aparición de las mismas en el texto. Se redactarán de acuerdo con la forma adoptada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU., empleada en el Index Medicus. Los títulos de las revistas se abreviarán de acuerdo con el estilo adoptado por el Index Medicus, para lo que deben consultarse las publicadas anualmente en el número de enero. Para las revistas latinoamericanas se utilizarán las abreviaturas del *Index Medicus Latinoamericano*. **Debe evitarse el uso de observaciones no publicadas.**

El autor debe verificar las referencias en las publicaciones originales.

Artículos de publicaciones periódicas.

Ejemplos de referencias de publicaciones periódicas:

Autor personal

Viola Alles, A. Cáncer de próstata resistente a castración. Viejos desafíos ¿Nuevas soluciones?. Rev Oncol Med. 2014; 6(1):29-37. Mas de seis autores

Giglio J, Rey A, Cerecetto H, Pirmettis I; Papadopoulos M, León E et al. Design and evaluation of "3 +1 " mixed ligand oxorhenium and oxotechnetium complexes bearing a nitroaromatic group with potential application in nuclear medicine oncology. Eur J Med Chem. 2006; 41(19):1144-52.

Organización como autor

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, in-

sulin and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002; 40(5):679-86.

Libros y otras monografías.

Los datos bibliográficos se ordenan, en general, de la siguiente forma: Autor. Título. Subtítulo. Edición. Lugar de publicación (ciudad): editorial. Año; páginas o volumen.

Ejemplos de referencias a libros

Autor personal

Gómez Sancho M. Cuidados paliativos en niños. Palmas de Gran Canaria: Gafos, 2007.

Editor/es como autor

Di Saia PJ, Creasman WT, eds. Clinical gynecologic oncology. 7th ed. Philadelphia: Mosby, 2007

Capítulo de libro

Creasman WT. Preinvasive disease of the cervix. En: Di Saia PJ, Creasman WT, eds. Clinical gynecologic oncology. Philadelphia: Mosby, 2007. p. 1-36.

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, eds. Germ cell tumours. V Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 sep 13-15; Leeds, UK. New York, Springer; 2002.

Por ampliación de información se puede consultar las indicaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas: "Requisitos uniformes para preparar los manuscritos que se proporcionan para publicación en revistas biomédicas", disponibles en:

http://www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos_de_Uniformidad.pdf

Tablas

Deben hacerse y presentarse siempre en hoja aparte, respetando el doble espacio, **referidas en los textos, numeradas consecutivamente con números arábigos y con un título breve**. Cada columna debe llevar un encabezamiento corto o abreviado. Las notas explicativas irán al pie de la tabla, lo mismo que la explicación de las abreviaturas no conocidas utilizadas en cada una de ellas. **Las tablas SIEMPRE se citarán en el texto en orden consecutivo**. Si se emplean datos de otras fuentes, debe ser mencionado el agradecimiento y el permiso.

Fotografías

Serán bien nítidas, para ser impresas a color, en blanco y negro o escalas de grises, en **alta resolución**, adjuntando un archivo correspondiente a cada imagen a incluir con una resolución de salida de 300 dpi, en un tamaño no mayor al de una foto de 14 x 21 cm, en extensión **.tif** o **.jpeg**. **Las letras, números o símbolos serán los suficientemente grandes (cuerpo 10) para que sean legibles después de la reducción**. Los títulos y las explicaciones detalladas irán aparte, en las leyendas para ilustraciones. Todas las ilustraciones deberán ir numeradas y referidas en el texto. Cuando se trate de microfotografías, se señalará la técnica utilizada, así como la escala. Los símbolos u letras deben contrastar con el fondo. En caso de enviar **ilustraciones o fotografías a color**, los

gastos de publicación en un lugar específico de la revista irán por cuenta del autor o de un patrocinante si se considera imprescindible la inclusión de las mismas a color.

Legendas de las ilustraciones

Las leyendas deben escribirse a doble espacio, cada una en página separada, con el número correspondiente a la ilustración. Cuando se utilicen símbolos, números o letras para identificar parte de la ilustración, debe explicarse claramente en la leyenda.

Unidades de medida

Las medidas de longitud, peso y volumen se deben informar en unidades métricas (metro, kilogramo, litro) o sus múltiplos decimales. Las temperaturas se deben consignar en grados centígrados. La presión arterial se debe dar en milímetros de mercurio. En las mediciones hematológicas y bioquímicas se ha de emplear el sistema métrico según el sistema internacional de unidades (SI). Los editores pueden solicitar que las unidades alternativas o que no sean del SI sean añadidas por autor antes de la publicación.

Abreviaturas y siglas

Utilizar sólo la abreviatura estándar.

Evitar las abreviaturas en el título y en el resumen. El término completo que está representado por una abreviatura o sigla debe preceder a su primer uso en el texto, a menos que sea una unidad estándar de medida.

Envío de trabajos a publicar:

Redactor Responsable: Dr. Diego Touya
Departamento de Oncología
Hospital de Clínicas «Dr. Manuel Quintela»
Avenida Italia s/n. Montevideo, 11.600. Uruguay.
Telefax: (598 2) 487 2075
Correo electrónico: oncocli@gmail.com
Sitio web: www.oncologiamedica.hc.edu.uy

