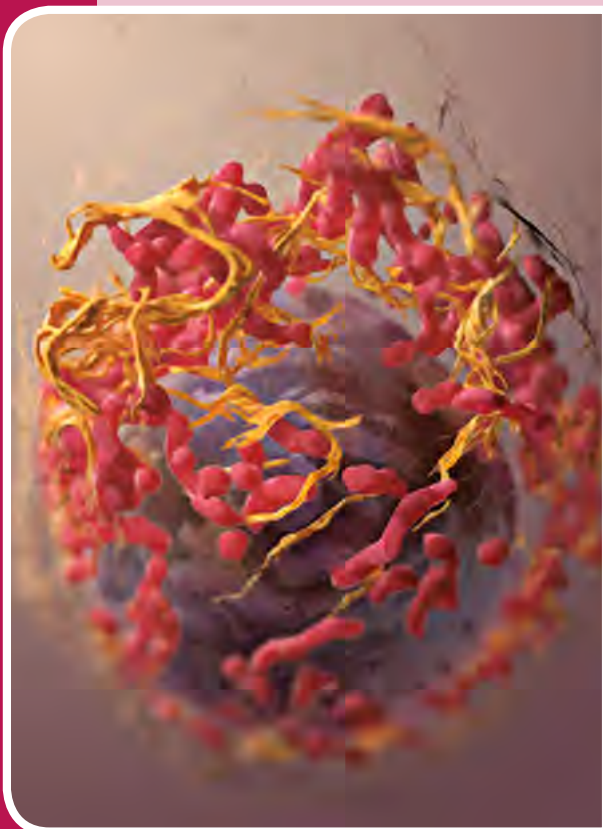


ONCOLOGÍA CLÍNICA

Órgano de la
Asociación Argentina
de Oncología Clínica



ÍNDICE

ARTÍCULO OCASIONAL

Historia de la Asociación Argentina de Oncología Clínica: desde su creación hasta la década de los ochenta (1967-1983)
Carlos A. Guzmán Machado

ARTÍCULOS ORIGINALES

Valor pronóstico de la invasión vascular extramural por resonancia magnética en pacientes con cáncer de recto: cohorte retrospectiva
Pamela I. Causa Andrieu, Daniel O. Adri, Sergio Terrasa, Andrés Domínguez, Marcos Quadrelli, Ricardo García Mónaco, Alberto Seehaus

Experiencia de una institución argentina en tumores neuroendocrinos de cérvix

Sofía Pujovich, Elías Ortega Chahla, Andrés Gil, Fernanda Alsina, Diego M. Prost

Uso de inhibidores de tirosina quinasa en carcinoma medular de tiroides. Experiencia institucional

Romina Luca, Florencia Tsou, Florencia do Pico, Sergio Rivero, Agustín Falco, Juan O'Connor, Matías Chacón, Reinaldo Chacón

Neoadyuvancia en cáncer de mama. Variaciones en la expresión de receptores hormonales

Jeannette Burton, Marcos Liguori, Ezequiel Slutsky, Adriana Menocal, Diego Enrico, Mónica López, Adrián Hannois

Carcinoma epidermoide de orofaringe. Experiencia institucional
Federico Cayol, Inés Pucella, Marcelo Figari, José María Lastiri

CASUÍSTICA

Eficacia de los inhibidores de ALK en dos casos con evaluación positiva por inmunohistoquímica y negativa por FISH

Pablo Mandó, Constanza Pérez de la Puente, Manglio Rizzo, Laura Leguina, Ruben Salanova, Yanina Powazniak, Carmen Puparelli, Reinaldo Chacón, Claudio Martín

COMISIÓN DIRECTIVA 2016-2018

Presidente

Dr. Juan Lacava

Vicepresidente

Dr. Matías Chacón

Secretario General

Dr. Claudio Martín

Secretario Adjunto

Dr. Marcelo De la Colina

Secretario de Actas

Dr. Mariano Mandachain

Tesorero

Dr. Gustavo Jankilevich

Protesorero

Dra. Mariana Marmisolle

Director de Publicaciones

Dr. Sergio Specterman

Subdirector de Publicaciones

Dr. Emilio Batagelj

Vocales Titulares

Dr. José María Lastiri

Dra. Gabriela Cinat

Dr. Gerardo Arroyo

Dr. Oscar De Cristóforo

Dr. Zenón Beguelin

Dr. Javier Castillo

Dr. Mario Matiewjuk

Dr. Eduardo Ortiz

Dra. Silvina Otero

Dr. Andrés Antón

Vocales Suplentes

Dra. Nora Mohr de Krause

Dr. Carlos Medina

Dr. Rodolfo Lucero

Dr. Lucas Carranza

Dr. Juan Block

Dr. Víctor Bove

Dr. Gustavo López

Dr. Alejandro Muggeri

Dra. María del Socorro Castillo Odena

Dra. Marisa Salvadori

Dr. Ignacio Cassarini

Dra. Silvina Vigo

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN

Titulares

Dra. María Inés Bianconi

Dr. Oscar Gómez Orrego

Suplentes

Dr. Sergio Ortiz

Dra. Luisina Bruno

Comisión Científica

Dr. Carlos Silva

Dr. Jorge Nadal

Dr. Adrián Hannois

Dr. Carlos Bas

Dra. Luisa Rafailovici

Comité de Ética

Dra. Guadalupe Pallotta

Dr. Daniel Lewi

Dr. Reinaldo Chacón

Dr. Mario Langhi

Dr. Mario Barugel

CONGRESO INTERNACIONAL 2017

Presidente

Dr. José María Lastiri

Secretarios

Dr. Gustavo Jankilevich

Dr. Andrés Antón

COMITÉ EDITORIAL

Director de Publicaciones

Dr. Sergio Specterman

Subdirector de Publicaciones

Dr. Emilio Batagelj

Editores

Dra. Nora Mohr de Krause

Dr. Gustavo Jankilevich

Dra. Marta Bader

Dr. Federico Cayol

Dr. Nicolás Minatta

Dr. Alejandro Muggeri

CONSULTORES

Cirugía: Dr. Gustavo Bondulich /

Dr. Pablo Sánchez

Farmacología: Dr. Waldo Belloso

Hematología: Dr. Gustavo Milone

Pediatría: Dra. Blanca Díez

Radioterapia: Dra. Luisa Rafailovici

Patología: Dra. María May

Coordinación Editorial

Ethel M. Di Vita

Figura de tapa:

Estructura tridimensional de una célula de melanoma obtenida por microscopía electrónica de barrido por abrasión iónica.

Fuente:

Sriram Subramaniam, *National Cancer Institute, National Institutes of Health* (Instituto Nacional del Cáncer, Institutos Nacionales de la Salud).

- 1 ARTÍCULO OCASIONAL**
Historia de la Asociación Argentina de Oncología Clínica: desde su creación hasta la década de los ochenta (1967-1983)
Carlos A. Guzmán Machado
- 13 ARTÍCULOS ORIGINALES**
Valor pronóstico de la invasión vascular extramural por resonancia magnética en pacientes con cáncer de recto: cohorte retrospectiva
Pamela I. Causa Andrieu, Daniel O. Adri, Sergio Terrasa, Andrés Domínguez, Marcos Quadrelli, Ricardo García Mónaco, Alberto Seehaus
- 20 Experiencia de una institución argentina en tumores neuroendocrinos de cérvix**
Sofía Pujovich, Elías Ortega Chahla, Andrés Gil, Fernanda Alsina, Diego M. Prost
- 24 Uso de inhibidores de tirosina quinasa en carcinoma medular de tiroides. Experiencia institucional**
Romina Luca, Florencia Tsou, Florencia do Pico, Sergio Rivero, Agustín Falco, Juan O'Connor, Matías Chacón, Reinaldo Chacón
- 28 Neoadyuvancia en cáncer de mama. Variaciones en la expresión de receptores hormonales**
Jeannette Burton, Marcos Liguori, Ezequiel Slutsky, Adriana Menocal, Diego Enrico, Mónica López, Adrián Hannois
- 32 Carcinoma epidermoide de orofaringe. Experiencia institucional**
Federico Cayol, Inés Pucella, Marcelo Figari, José María Lastiri
- 36 CASUÍSTICA**
Eficacia de los inhibidores de ALK en dos casos con evaluación positiva por inmunohistoquímica y negativa por FISH
Pablo Mandó, Constanza Pérez de la Puente, Manglio Rizzo, Laura Leguina, Ruben Salanova, Yanina Powazniak, Carmen Puparelli, Reinaldo Chacón, Claudio Martín
- REQUISITOS Y FICHA DE INSCRIPCIÓN**
REGLAMENTO DE PUBLICACIONES



INFORMACIÓN IMPORTANTE

VALORES DE LA CUOTA SOCIETARIA 2017

- Miembro Titular \$1.000.- anuales
- Miembro Adherente \$1.000.- anuales

MEDIOS DE PAGO

- EN AAOC
- TARJETAS DE CRÉDITO MASTERCARD Y AMERICAN EXPRESS
- POR TRANSFERENCIA BANCARIA

Para cualquier información y/o aclaración comunicarse a la Secretaría de AAOC:

4778-3611 / 4778-7233

e-mail: secretaria@aaoc.org.ar

HISTORIA DE LA ASOCIACIÓN ARGENTINA DE ONCOLOGÍA CLÍNICA: DESDE SU CREACIÓN HASTA LA DÉCADA DE LOS OCHENTA (1967-1983)

Carlos A. Guzmán Machado*

*El Dr. Carlos A. Guzmán Machado es Miembro fundador de la Asociación Argentina de Oncología Clínica, Ex presidente 1981-1983 y Director ejecutivo 1997-2001

A pedido de la Comisión Directiva de la AAOC, me corresponde el privilegio de recordar y desarrollar los orígenes de la AAOC desde su creación, en noviembre de 1967, hasta la década de los ochenta.

Este relato se propone resaltar algunos de los acontecimientos más significativos en el aporte de la AAOC a la "historia del tratamiento de la enfermedad cáncer", y llega a Uds. con motivo del festejo de los 50 años de su fundación.

Es el resultado de la recopilación de hechos relevantes del protagonismo indubitable de la AAOC en el desarrollo de la oncología como especialidad médica en la República Argentina, en los siguientes aspectos: estudio, prevención, educación médica continua, planificación y tratamiento del paciente oncológico en el marco de todos los actos terapéuticos.

Esta sociedad ha transitado estos cincuenta años en las diferentes etapas del desarrollo de la oncología mundial, no como una simple observadora de los avances del conocimiento sino siendo, desde su creación, una activa participante y por ende, una entidad líder como formadora de especialistas nacionales y de América Latina.

Hoy vivimos un fenómeno vertiginoso del conocimiento, donde los avances del mismo ocurren en forma sucesiva y muchas veces en forma simultánea.

Los avances del conocimiento fueron marcando hitos: mostazas nitrogenadas, luego las antraciclina, hormonoterapia, la llegada del cisplatino y la cura de varios modelos tumorales; seguimos con el amplio abanico de los blancos moleculares, genética y cáncer, soportes farmacológicos; avances en el área de los trasplantes, estrategias quirúrgicas, psico-oncología, cuidados del paciente terminal y todos los aportes en la planificación de las terapias

radiantes, hasta llegar hoy día a los nuevos desafíos como la biología molecular, inmunoncología, etc.

No podemos dejar de mencionar el valioso aporte que tuvieron el empleo de los criterios clínicos del paciente oncológico (legado del Dr. David Karnofsky) profusamente comentado en su visita a Buenos Aires en noviembre de 1967; como también la correcta aplicación del sistema TNM (Tumour, Node, Metastasis), propuesto por el Dr. Pierre Denoix, presidente de la UICC (Union Internationale Contre le Cancer), desarrollado entre 1942-1952, que permitieron ordenar la anarquía o diferencia de criterios que existía entre los médicos para clasificar el cáncer en sus distintas localizaciones.

Nuestro país tiene una larga historia acerca de la visión del cáncer. Diferentes sociedades se ocuparon de ello, pero por mérito del Prof. Dr. Roberto Estévez, sus investigaciones sobre el comportamiento de los tumores sólidos humanos y la reacción de éstos a diversos agentes químicos, inauguraron en la década de los sesenta, los estudios oncológicos en el mundo latino.

Con delegados de países hermanos: Brasil, Colombia, Chile, Uruguay, Perú, Ecuador, Bolivia, Paraguay y Venezuela, fundaron la Sociedad Sudamericana de Quimioterapia Antineoplásica, tomando como modelo inspirador aspectos académicos de la joven Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO) fundada en 1964 por 7 clínicos, entre otros Janet Wright, con el objetivo de definir una nueva identidad médica, ya que alrededor de esos años la oncología clínica no estaba aceptada como disciplina médica y la atención de los pacientes oncológicos se centralizaba en cirujanos y radioterapeutas.

El 27 de noviembre de 1967, en el marco del 1° Congreso Sudamericano de Quimioterapia

Antineoplásica, que se realizó en Buenos Aires en los salones del City Hotel, Bolívar 150, (hoy NH Hotel Buenos Aires City), donde concurrieron delegaciones de América Latina, Estados Unidos, Europa etc., se creó la Sociedad Argentina de Quimioterapia Antineoplásica, siendo su primer presidente el Dr. Felipe Jiménez De Asúa. Conformaron su comisión directiva, organizaron su estatuto, definieron la orientación de la misma y se establecieron los objetivos científicos y educativos, que aún permanecen vigentes.

Desde su origen y por varios años, las reuniones científicas se llevaban a cabo en la sede de la Asociación Médica Argentina (AMA), como entidad afiliada bajo la denominación de Sociedad Argentina de Quimioterapia Antineoplásica, donde se le asignaba horarios y disponibilidad de salones para la lectura de trabajos científicos.

Primeros presidentes

1967-1969

Presidente: Dr. Felipe Jiménez De Asúa
Sec. General: Dr. Arnoldo Binstock

1969-1971

Presidente: Dr. Roberto Estévez.
Sec. General: Dr. José Pereira Quintana

1971-1973

Presidente: Dr. José Pereira Quintana
Sec. General: Dra. Rosa Levin

1973-1975

Presidente: Dr. Reinaldo Chacón
Sec. General: Dr. Carlos Araujo

1975-1977

Presidente: Dra. Ofelia Trimboli de Estévez
Sec. General: Dr. Alberto Luchina

1977-1979

Presidente: Dr. Alejo Carugatti
Sec. General: Dr. Carlos Guzmán Machado

1979-1981

Presidente: Dr. Alberto Luchina
Sec. General: Dr. Simón Breier

1981-1983

Presidente: Dr. Carlos Guzmán Machado
Sec. General: Dr. Francisco Rao

En 1981, bajo la presidencia del Dr. Alberto Luchina, en una asamblea extraordinaria se votaron dos propuestas para una nueva denominación y se transformó en una persona jurídica.

Se votó por la denominación de Asociación Argentina de Oncología Médica, quedando relegada la propuesta de Oncología Médica liderada por el Dr. Alejo Carugatti, representante del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo.

En 1981, el Dr. Alberto Luchina inauguró la 1ra Reunión Anual de Trabajos, que se repite en forma anual, utilizando durante varios años el salón auditorio del laboratorio Rontag.

Años posteriores, se incorporó a la misma como actividad Post ASCO y Post ESMO, donde se comentan los trabajos más relevantes de dichas reuniones.

El interés y entusiasmo por la reunión anual de trabajos, hizo necesario alternar diferentes sedes, por el volumen de los trabajos, calidad en las presentaciones y aumento en el número de los concurrentes.

Historia de los primeros congresos y recursos económicos

Sede y recursos económicos

1971 - Sede: Centro de congresos Teatro Gral. San Martín

Recursos: Aportes de la Municipalidad de La Ciudad de Buenos Aires

1973 - Sede: Centro de congresos Teatro Gral. San Martín

Recursos: Aportes de la Municipalidad de La Ciudad de Buenos Aires, instituciones privadas e inscripciones

1975 - Sede: Centro de congresos Teatro Gral. San Martín

Recursos: Aportes de instituciones privadas, inscripciones

1977 - Sede: Academia Nacional de Medicina

Recursos: Aportes de Sanidad Militar, Municipalidad de la Ciudad de Buenos Aires, inscripciones

1979 - Sede: Hotel Libertador.

Recursos: Totalmente solventado por el Laboratorio Montedison

1981 - Sede: Hotel Libertador.

Recursos: Totalmente solventado por el Laboratorio Montedison

Al programa académico se incorporó el 1er Curso de enfermería en oncología, siendo su directora la Lic. Monzón del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo.

1983 - Sede: Hotel Libertador

Recursos: La Fundación Ford Motor Argentina contribuyó con el 50% del presupuesto estimado, completando el resto del sostén económico con la apertura a todas las empresas farmacéuticas con productos oncológicos

Al programa académico se incorporó el Curso para estudiantes de medicina del último año, siendo su director el Prof. Dr. Roberto Estévez.

Se adjunta a este sentido y emotivo relato, el programa del 1er Congreso de Quimioterapia Antineoplásica (ver Anexo), donde ya estábamos presentes siendo muy jóvenes, vinculándonos con figuras de prestigio internacional. Con el correr del tiempo, con mi generación, fuimos transmisores infatigables del conocimiento, con la esperanza que todos ustedes continúen nuestros pasos, manteniendo vigente el legado de nuestros mayores y que hoy se lo entregamos.

ANEXO

Programa del 1er Congreso Sudamericano de Quimioterapia Antineoplásica.

I^{ER}. Congreso Sudamericano de Quimioterapia Antineoplásica

BUENOS AIRES, 27 al 30 NOVIEMBRE 1967

PROGRAMA CIENTIFICO Y SOCIAL

☆

Sede: City Hotel

Bolívar 180

Buenos Aires, R. Argentina

COMITE EJECUTIVO DEL CONGRESO

PRESIDENTE

Dr. ROBERTO A. ESTEVEZ

SECRETARIO

Dr. JOSE R. PEREIRA QUINTANA

TESORERO

Dr. CECILIO DE VEGA

PROFESORERO

Dra. ROSA W. DE LEVIN

VICEPRESIDENTES

| | |
|--|------------------------------------|
| Dr. EDUARDO CACERES C. (Perú) | Dr. RUBEN PAREJA (Bolivia) |
| Dr. ANTONIO C. CAMPOS JUNQUEIRA (Brasil) | Dr. GUILLERMO PAULSON (Ecuador) |
| Dr. MANLIO FERRARI (Uruguay) | Dr. MANUEL RIVEROS (Paraguay) |
| Dr. MARIO GAITAN YANGUAS (Colombia) | Dr. CARLOS SAYAGO ELIZALDE (Chile) |
| | Dr. RAUL VERA V. (Venezuela) |

PROSECRETARIOS

| | |
|--|--|
| Dr. JUAN ARRAZTOA ELUSTONDO (Chile) | Dr. FEDERICO R. PILHEU (Argentina) |
| Dr. FRANCISCO CEBALLOS (Ecuador) | Dr. ALBERTO RIVERO (Venezuela) |
| Dr. ARRY CONSTANTIN JIMENEZ (Colombia) | Dr. MOACYR SANTOS SILVA (Brasil) |
| Dr. HELMUT KASDORF (Uruguay) | Dr. ANDRES SOLIDORO SANTISTEBAN (Perú) |
| Dr. NICANOR MACHUCAO (Bolivia) | |

VOCALES

| | |
|---|---|
| Dr. ORIEL ALVA (Argentina) | Dra. GRACIELA LONGONI DE GONZALEZ (Argentina) |
| Dr. CARLOS E. ARAUJO (Argentina) | Dr. CESAR GUZMAN (Perú) |
| Dr. CARLOS A. BARCLAY (Argentina) | Dr. CARLOS A. CUZMAN MACHADO (Argentina) |
| Dr. ARNOLDO BINSTOCK (Argentina) | Dr. J. C. HERNANDEZ MORAN (Argentina) |
| Dr. HECTOR GUSTAVO BOTTO (Argentina) | Dr. MARIO HINOJOSA (Ecuador) |
| Dr. AUGUSTO BUENDIA FERRO (Colombia) | Dr. JULIO LORENZO Y DE IBARRETA (Uruguay) |
| Dr. LEON BRAIER (Argentina) | Dr. LUIS M. ISOLA (Argentina) |
| Dr. TEOFILO CABELLO (Perú) | Dr. EZEQUIEL LIRA (Chile) |
| Dr. JOSE A. CALVO VELASQUEZ (Panamá) | Dr. JOSE MAYO (Argentina) |
| Dr. ALEJO CARUCATI (Argentina) | Dr. CARLOS MEZA ARRAU (Chile) |
| Dr. FLORENCIO CASTILLO (Perú) | Dr. FEDERICO MORERA (Argentina) |
| Dr. ENRIQUE N. CENTENO (Argentina) | Dr. JOSE MIGUEL MULLEN (Argentina) |
| Dr. REINALDO D. CHACON (Argentina) | Dr. ALDO ORSI (Argentina) |
| Dr. JULIO CHIRIBOGA (Perú) | Dr. AGUSTIN PACHON ORTIZ (Colombia) |
| Dr. HUGO A. CREGO (Argentina) | Dr. ANTONIO PARDO S. (Bolivia) |
| Dra. ALBA DE LA TORRE (Argentina) | Dr. ELOY PARISI (Brasil) |
| Dr. SILVIO DIAZ ESCOBAR (Paraguay) | Dr. HECTOR ALBERTO PEPE (Argentina) |
| Dr. ANTONIO DI RIENZO (Argentina) | Dr. DIEGO LEON PERAZZO (Argentina) |
| Dr. BERNARDO DOSORETZ (Argentina) | Dr. JORGE PILHEU (Argentina) |
| Dra. OFELIA TRIMBOLI DE ESTEVEZ (Argentina) | Dr. MIGUEL RAFFO DEL CAMPO (Argentina) |
| Dr. SERGIO FARAVELLI DAVILA (Uruguay) | Dr. ENRIQUE RAVENTOS (Chile) |
| Dr. GASTON HUGO FERMEPIN (Argentina) | Dr. ALBERTO SABOGAL (Perú) |
| Dr. H. FERNANDEZ FERRUFINO (Bolivia) | Dr. RICARDO SAENZ (Perú) |
| Dra. HEBE FORCIONE (Argentina) | Dr. NICOLAS SANTOS ROMEO (Argentina) |
| Dr. PIERRE GIBERT (Uruguay) | Dr. MARIO H. SPERONI (Argentina) |
| Dr. GUILLERMO J. GONZALEZ (Argentina) | Dr. JOSE B. VIQUEIRA CASAL (Argentina) |

PROGRAMA CIENTIFICO "A"

Actividades a desarrollarse en el City Hotel, Salón "Panorámico", Piso 12º

LUNES 27 DE NOVIEMBRE

10.00 horas:

TEMA I

ESTADO ACTUAL DE LA QUIMIOTERAPIA EN LATINO AMERICA

PRESIDENTE: Dr. Eduardo Cáceres (Perú)
 SECRETARIO: Dr. Manlio Ferrari (Uruguay)
 RELATORES: Dr. Antonio Pardo (Bolivia)
 Dr. Moacyr Santos Silva (Brasil)
 Dr. Aray Constantín Jiménez (Colombia)
 Dr. Francisco Ceballos Escala (Ecuador)
 Dr. Rigoberto Burrego (México)
 Dr. Roberto Menclaca (Paraguay)
 Dr. Andrés Solidoro Santisteban (Perú)
 Dres. M. Ferrari; R. de Milies y S. Faravelli Dávila (Uruguay)
 Dres. Israel Montes de Oca; Antonio Sucre y Raúl Vera V. (Venezuela)

12.00 horas:

CONCLUSIONES DEL TEMA I

Dr. José R. Pereira Quintana (Argentina)

15.00 horas:

TEMA II

QUIMIOTERAPIA DEL CANCER AVANZADO

PRESIDENTE: Dr. Enrique Stiefel Barba (España)
 SECRETARIO: Dr. José R. Pereira Quintana (Argentina)
 RELATORES: Dr. Reinaldo D. Chacón (Argentina)
 Dr. Fabio Restrepo (Colombia)
 Dr. Juan Arraztoa Elustondo (Chile)
 Dr. Francisco Ceballos Escala (Ecuador)
 Dr. Julio C. Perito (Paraguay)
 A designar (Perú)
 Dres. Pierre Gibert y Julio Priario (Uruguay)
 Dr. Armando Márquez Reverón (Venezuela)

17.00 horas:

Conferencia: "Quimioterapia de los tumores de testículo).
 Dra. ROSA C. DE MILIES (Uruguay)

17.30 horas:

Conferencia: "Some early and delayed metabolic effects of cytostatic drugs".
 Dr. H. STAEBELIN (Basilea, Suiza)

18.00 horas:

MESA REDONDA

QUIMIOTERAPIA DEL CANCER DE PULMON

PRESIDENTE: Dr. Manlio Ferrari (Uruguay)
 SECRETARIO: Dr. Cecilio De Vega (Argentina)
 RELATORES: Dr. Bindo Guida Filho (Brasil)
 Dr. Aldo Orsi (Argentina)
 Dr. Mayer Zaharie Bassan (Perú)
 Dr. Adolfo Lambertini (Argentina)
 COORDINADOR: Dr. Carlos Araujo (Argentina)

19.30 horas:

MESA REDONDA

QUIMIOTERAPIA DEL CANCER DE MAMA Y GINECOLOGICO

PRESIDENTE: Dr. Andrés Solidoro Santisteban (Perú)
SECRETARIO: Dr. Federico Movera (Argentina)
RELATORES: Dr. Antonio Di Rienzo (Argentina)
 Dr. Carlos A. Guzmán Machado (Argentina)
 Dr. Hugo A. Crego (Argentina)
 Dr. Alejo Carugati (Argentina)
 Dr. Oscar Barriga Noriega (Perú)
COORDINADOR: Dr. José Lagrutta (Argentina)

MARTES 28 DE NOVIEMBRE

8.00 horas:

MESA REDONDA

QUIMIOTERAPIA DEL CANCER DIGESTIVO

PRESIDENTE: Dr. Bindo Guida Filho (Brasil)
SECRETARIO: Dr. Pierre Gibert (Uruguay)
RELATORES: Dr. Alvaro Ariza Londoño (Colombia)
 Dr. Carlos Araujo (Argentina)
 Dr. Héctor Gustavo Botto (Argentina)
 Dr. Jean Delmont (Francia)
 Dr. M. Miqueo Narancio (Uruguay)
COORDINADOR: Dr. Victor Widakowich (Argentina)

9.30 horas:

MESA REDONDA

QUIMIOTERAPIA DEL CANCER INFANTIL

PRESIDENTE: Dr. Antonio C. Campos Junqueira (Brasil)
SECRETARIA: Dra. Rosa C. de Milies (Uruguay)
RELATORES: Dr. Lourival Chefally (Brasil)
 Dr. Frank Hughes (Uruguay)
 Dr. Jorge Ferrer (Uruguay)
 Dra. Rosa W. de Levin (Argentina)
 Dr. Julio Lorenzo y de Ibarreta y Dra. Nelly Temesio (Uruguay)
COORDINADORA: Dra. Graciela Longoni de González (Argentina)

11.00 horas:

Conferencia: "Investigaciones experimentales sobre la perfusión regional en los tumores de la rata".
 Dr. NORBERTO BROCK (Alemania)

11.20 horas:

Conferencia: "Ciclofosfamida. Indicaciones y problemas de dosificación".
 Dr. HILMAR WILMANN (Alemania)

11.40 horas:

Conferencia: "Quimioterapia de la leucemia humana".
 Dr. FELIPE JIMENEZ DE ASUA (Argentina)

12.00 horas:

Conferencia: "Alterazioni de lipiodol radioattivo dei tumori primitivi e secondari delle linfoghiandole".
 Dr. CARLO SIRTORI (Italia)

MESAS DE COLOQUIO CON INTERROGATORIO

19.00 horas:

PRIMERA SESION

COORDINADOR GENERAL: Dr. Mario Gaitán Yanguas (Colombia)

Mesa 1: Iatrogenia

PRESIDENTE: Dr. Osvaldo F. Eguía (Argentina)

SECRETARIO: Dr. Mauricio Rapaport (Argentina)

Mesa 2: Combinación de drogas

PRESIDENTE: Dr. Reinaldo D. Chacón (Argentina)

SECRETARIO: Dr. Carlos A. Barclay (Argentina)

Mesa 3: Quimioterapia asociada a cirugía

PRESIDENTE: Dr. Dino C. Bandeira (Brasil)

SECRETARIOS: Dr. Oscar A. Courtis (Argentina)

Dr. Oscar Blanchard (Argentina)

Mesa 4: Quimioterapia del cáncer óseo

PRESIDENTE: Dr. Guillermo J. González (Argentina)

SECRETARIO: Dr. Julio César Pigatto (Argentina)

Mesa 5: Quimioterapia del melanoma

PRESIDENTE: Dr. John S. Stehlin (EE.UU.)

Dr. Julio Priario (Uruguay)

Mesa 6: Quimioterapia del cáncer oral

PRESIDENTE: Dr. José Pereira Quintana (Argentina)

SECRETARIA: Dra. Graciela L. de González (Argentina)

Mesa 7: Quimioterapia del cáncer de piel

PRESIDENTE: Dr. Alejandro A. Cordero (Argentina)

SECRETARIOS: Dr. Aaron Kaminsky (Argentina)

Dr. C. Chiaffitelli (Uruguay)

Mesa 8: Hormonoterapia del cáncer

PRESIDENTE: Dra. Rosa W. de Levin (Argentina)

SECRETARIOS: Dra. Francisca D. de Andreuzzi (Argentina)

Dr. Alfredo Navarro (Uruguay)

Mesa 9: Quimioterapia de los sarcomas

PRESIDENTE: Dr. Hiram Lucas (Brasil)

SECRETARIOS: Dr. Federico Morera (Argentina)

Dr. Juan Arraztoa Elustondo (Chile)

Mesa 10: Quimioterapia del mieloma

PRESIDENTE: Dra. Rosa W. de Levin (Argentina)

SECRETARIO: Dr. Roberto Urribarri (Argentina)

Mesa 11: Quimioterapia asociada a radioterapia

PRESIDENTE: Dr. Bernardo Dosoretz (Argentina)

SECRETARIOS: Dr. Renato Cintra (Brasil)

Dr. Helmut Kasdorf (Uruguay)

Mesa 12: Quimioterapia del cáncer urogenital masculino

PRESIDENTE: Dr. Mario H. Speroni (Argentina)

SECRETARIOS: Dra. Alba de la Torre (Argentina)

Dr. Federico Morera (Argentina)

Dr. Fabián Mendly Noriega (Uruguay)

20.00 horas:

SEGUNDA SESION

COORDINADOR GENERAL: Dr. Manuel Riveros (Paraguay)

Mesa 13: Quimioterapia del cáncer de cabeza y cuello

PRESIDENTE: Dr. Federico Pilheu (Argentina)
SECRETARIOS: Dr. Oriol Alva (Argentina)
Dr. Julio Priario (Uruguay)
Dr. Antonio Di Rienzo (Argentina)

Mesa 14: Quimioterapia del cáncer de pleura y peritoneo

PRESIDENTE: Dr. Julio C. Pigatto (Argentina)
SECRETARIOS: Dr. Héctor A. Pepe (Argentina)
Dr. Arnaldo Binstock (Argentina)

Mesa 15: Quimioterapia de las leucemias

PRESIDENTE: Dr. Gastao Rosenfeld (Brasil)
SECRETARIOS: Dr. Luis J. Bergna (Argentina)
Dr. Felipe Jiménez de Asúa (Argentina)
Dra. Nelly Kemasio (Uruguay)
Dr. Maabio Ferrari (Uruguay)

Mesa 16: Quimioterapia del cáncer del sistema nervioso central

PRESIDENTE: Dra. Rosa C. de Milies (Uruguay)
SECRETARIO: Dr. Guillermo J. González (Argentina)

Mesa 17: Quimioterapia del cáncer de útero

PRESIDENTE: Dr. Francis Mariños (Brasil)
SECRETARIOS: Dr. Oscar Blanchard (Argentina)
Dr. Hugo A. Crego (Argentina)

Mesa 18: Quimioterapia de los linfomas

PRESIDENTE: Dr. Eloy Parisi (Brasil)
SECRETARIOS: Dr. Héctor A. Pepe (Argentina)
Dr. Julio Lorenzo y de Ibarreta (Uruguay)
Dra. Gladys I. de Azcaga (Argentina)

Mesa 19: Estudio del paciente neoplásico

PRESIDENTE: Dr. Conrado Zuckermann (México)
SECRETARIOS: Dr. Mario H. Speroni (Argentina)
Dr. Manuel A. Romero Pérez (Argentina)

Mesa 20: Citología exfoliativa y quimioterapia

PRESIDENTE: Dra. Ofelia T. de Estévez (Argentina)

Mesa 21: Aspectos psicológicos

PRESIDENTE: Dr. José Schavelzon (Argentina)
SECRETARIOS: Dr. Horacio E. Qazvol (Argentina)
Dr. John S. Stehlin (F.E.U.U.)

Mesa 22: Quimioterapia experimental

PRESIDENTE: Dr. H. Stachelin (Suiza)
SECRETARIOS: Dr. Claudio Zuckerberg (Argentina)
Dr. Norberto Brock (Alemania)

Mesa 23: Infusión y perfusión

PRESIDENTE: Dr. J. C. Hernández Morán (Argentina)
SECRETARIOS: Dr. Leonardo Koliren (Argentina)
Dr. J. M. Spitalier (Francia)
Dr. Máximo Padilka (Argentina)

Mesa 24: Quimioterapia del cáncer de pulmón

PRESIDENTE: Dr. Héctor G. Botto (Argentina)
SECRETARIOS: Dr. Jorge Pilheu (Argentina)
Dr. Juan C. Bustos (Argentina)
Dr. Maabio Ferrari (Uruguay)

MIERCOLES 29 DE NOVIEMBRE

8.00 horas:

Conferencia: "Inyección arterial versus inyección venosa de citotóxicos en el conejo".

Dr. LEON BRAUER (Argentina)

8.30 horas:

MESA REDONDA**QUIMIOTERAPIA POR INFUSION Y PERFUSION**

PRESIDENTE: Dr. John S. Stehlin (EE.UU.)

SECRETARIOS: Dr. Julio Priario (Uruguay)

Dr. Hugo A. Crego (Argentina)

RELATORES: Dr. Manuel Riebeling (México)

Dr. Luis E. Salem (Perú)

Dr. David Grinfeld (Argentina)

Dr. Félix Benetti (Argentina)

Dr. C. Rufino (Argentina)

COORDINADOR: Dr. Arnoldo Binstock (Argentina)

10.00 horas:

MESA REDONDA**QUIMIOTERAPIA DE LOS LINFOMAS Y LEUCEMIAS**

PRESIDENTE: Dr. José Caetano Cançado (Brasil)

SECRETARIOS: Dr. Andrés Solidoro Santisteban (Perú)

Dr. Helmut Kasdorf (Uruguay)

RELATORES: Dr. Luis M. Isola (Argentina)

Dr. Alejandro Arca Quirolo (Paraguay)

Dr. Felipe Jiménez de Asúa (Argentina)

Dr. Manlio Ferrari (Uruguay)

COORDINADORA: Dra. Rosa W. de Levin (Argentina)

11.30 horas:

Conferencia: "Plan general de tratamiento del cáncer de ovario".

Dr. RODOLFO VARELA CHILESE (Argentina)

12.00 horas:

Conferencia: "Regional chemotherapy in cancer".

Dr. JOHN S. STEHLIN (EE.UU.)

15.30 horas:

Conferencia: "The management of advanced cancer by maintenance intra tumor chemotherapy".

Dra. JEANN C. BATEMAN (EE.UU.)

16.15 horas:

Conferencia: "Plan general de tratamiento del cáncer de mama".

Dr. ADAIR EIRAS DE ARAUJO (Brasil)

16.45 horas:

Conferencia: "Respuesta quimioterápica. Expresión citológica de la acción de los antiblásticos".

Dra. OFELIA TRIMBOLI DE ESTEVEZ (Argentina)

17.15 horas:

Conferencia: "Infusión arterial".

Dr. HECTOR G. BOTTO (Argentina)

17.45 horas:

Conferencia: "Quimioterapia del cáncer avanzado".

Dr. ANTONIO CAMPOS JUNQUEIRA (Brasil)

19.00 horas:

REUNION PLENARIA: Conclusiones del Congreso

PRESIDENTE: Presidente de la Sociedad para el periodo 1988-1989

SECRETARIOS: Dr. Mario Gaitán Yanguas (Colombia)

Dr. Enrique Barajas Vallejo (México)

RELATOR: Dr. Roberto A. Estévez (Argentina)

PROGRAMA CIENTIFICO "B"

Actividades a desarrollarse en el City Hotel, Salón "Dorado", Piso 1º

LUNES 27 DE NOVIEMBRE

10.00 a 13.00 horas:

TEMAS LIBRES: Reunión I. (Trabajos Nº 1 a Nº 26)
 PRESIDENTE: Dr. Israel Montes (Venezuela)
 SECRETARIOS: Dr. Mario Hinojosa (Ecuador)
 Dr. Víctor Widakowich (Argentina)

15.00 a 18.00 horas:

TEMAS LIBRES: Reunión II. (Trabajos Nº 27 a Nº 56)
 PRESIDENTE: Dr. M. Miquel Narancio (Uruguay)
 SECRETARIOS: Dr. Silvio Díaz Escobar (Paraguay)
 Dr. A. Pachón Ortiz (Colombia)

18.00 a 21.00 horas:

TEMAS LIBRES: Reunión III. (Trabajos Nº 57 a Nº 90)
 PRESIDENTE: Dr. Exequiel Lira (Chile)
 SECRETARIOS: Dr. Antonio Pardo (Bolivia)
 Dr. J. C. Hernández Morán (Argentina)

MARTES 28 DE NOVIEMBRE

8.30 a 10.30 horas:

TEMAS LIBRES: Reunión IV. (Trabajos Nº 91 a Nº 110)
 PRESIDENTE: Dr. Renato Cintra (Brasil)
 SECRETARIOS: Dra. Alba de la Torre (Argentina)
 Dr. Marcelo Palau (Argentina)

10.30 a 12.30 horas:

TEMAS LIBRES: Reunión V. (Trabajos Nº 111 a Nº 130)
 PRESIDENTE: Dr. Enrique P. Viacava (Argentina)
 SECRETARIOS: Dr. Guillermo González (Argentina)
 Dra. Gladys de Azcoaga (Argentina)

17.00 horas:

Conferencia: "Quimioterapia Antitumoral. Algunos aspectos de nuestra experiencia"
 Dr. E. STIEFEL BARBA (España)

17.40 horas:

Conferencia: "Chimiotherapie regionale dans le cancer du Sein"
 Dr. M. DARGENT (Francia)

18.20 horas:

Conferencia: "Anticancer drugs under investigation in the United States"
 Dr. D. KARNOFSKY (EE.UU.)

MIÉRCOLES 29 DE NOVIEMBRE

8.30 a 10.30 horas:

TEMAS LIBRES: Reunión VI. (Trabajos Nº 131 a Nº 137)
 PRESIDENTE: Dr. Luis M. Isola (Argentina)
 SECRETARIOS: Dr. Carlos Guzmán Machado (Argentina)
 Dr. Rodolfo Mazzariello (Argentina)

10.00 a 12.00 horas:

TEMAS LIBRES: Reunión VII. (Trabajos Nº 138 en adelante)
 PRESIDENTE: Dr. Enrique Barajas Vallejos (México)
 SECRETARIO: Dr. Miguel Raffo del Campo (Argentina)

15.00 a 16.30 horas:

ASAMBLEA GENERAL ORDINARIA DE LA SOCIEDAD SUDAMERICANA DE QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLASICA.

16.30 a 18.00 horas:

REUNION DE EQUIPOS COOPERATIVOS.

PRIMER CONGRESO DE PREVENCIÓN Y GENÓMICA

PREVENCIÓN



PALACIO PAZ BS.AS. | 12-13 DE MAYO 2017

Prevenir: es anticiparse que algo suceda con la implementación de medidas adecuadas.

Prevención primaria, carcinogénesis a nivel molecular; secundaria, diagnóstico precoz subclínico y clínico; terciaria, adecuación terapéutica y medicina de precisión; y cuaternaria, evitar y reducir daños por intervenciones médicas, manejo de costos y preservación del sistema.

¿Quién hace cada uno de estos niveles en Cáncer?; ¿quién sabe de prevención?, ¿cómo se hace la prevención?. Saber el ABC de la prevención que podrían curar miles es una responsabilidad médica

La AAOC cumple 50 años, 18250 días con la aparición de numerosos fármacos nuevos, métodos diagnósticos sensibles, y terapéuticas ultraselectivas. Pero el objetivo PREVENCIÓN, asignatura difícil y relegada aquí y en todos lados.

Cambio de paradigma

Necesitamos estos conceptos para la generación de registros, de programas, y de políticas en prevención

La AAOC en sus primeros 50 años se regala, le regala y lo invita a este evento científico.

Los esperamos

EVENTO MULTIDISCIPLINARIO EN PREVENCIÓN Y GENÓMICA

Participación de Sociedades Científicas
Interacción con ONG de Pacientes
Periodismo en Salud
Instituto Nacional del Cáncer Estado Nacional y Provinciales
Invitados Internacionales

Palacio Paz, Santa Fe 750



AAOC 50 DESDE 1967
ASOCIACIÓN ARGENTINA DE ONCOLOGÍA CLÍNICA **AÑOS**

PREVENCIÓN PRIMARIA

Epidemiología del Cáncer.
Impacto económico y social del Cáncer.
Factores ambientales.
Exposición ocupacional.
Infecciones y Cáncer.
Tabaquismo, Campañas.
Factores hereditarios. Genética y Cáncer.
Actividad física como prevención.
Quimioprevención.
Stress y Cáncer.
Registros Nacionales y Provinciales.
Registros Especiales.
Protección Solar.
Biomás.
Vacunación.
Nutrición, Alcohol, Diabetes y Obesidad y Cáncer.
Adicciones y Cáncer.
Métodos diagnósticos en Cáncer Hereditario.
Epigenética.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Cáncer de Mama:
Recomendaciones,
Controversias programas de tamizaje, Poblaciones especiales. Nuevos métodos diagnósticos. Control

calidad diagnóstica. Cirugía profiláctica.
Quimioprevención.
Tumores Digestivos: Detección precoz, Poblaciones de riesgo, Infecciones, Poliposis Familiar, Cirugía profiláctica. HPV y Cáncer de Ano. Cáncer de Vía Biliar.
Cáncer de Pulmón: Programas de Detección Precoz.
Controversias.
Recomendaciones y Programas de Prevención en: Cáncer de Ovario. Cáncer de Endometrio. Cáncer de Tiroides, Cáncer de Cervix. Melanoma, Cáncer de Próstata.
Tumores Pediátricos: intervenciones quirúrgicas y Clínicas tempranas.
Síndrome Li Fraumeni
Proyecto Human Varione.
Control Calidad del PAP.

PREVENCIÓN Terciaria

Medicina de Precisión.
¿Las Plataformas Genéticas Personalizan o No?.
Optimizar Tratamientos Adyuvantes.
Optimizar Cirugías.
Nuevas Modalidades Quirúrgicas.
Evolución Tecnológica de la Radioterapia.

Secuelas en pacientes pediátricos curados.
Secuelas Neurológicas.
Cadiotoxicidad.
Secuelas Sexuales.
Prevención de infecciones.
Preservación ovárica y espermática.
Plataformas Genómicas en Argentina.
Paneles Genómicos Minimos y Maximos en Cáncer de Colon y Pulmón.
Calidad paneles genéticos.
¿Quién asesora genéticamente en Argentina?

PREVENCIÓN CUATERNARIA

Rol del Estado.
Toxicidad Económica.
Rehabilitación en Cáncer.
Biofeedback.
Periodismo Saludable. Taller de discusión.
Internet en la era de la prevención y democratización de la información.
Lecturas y propuestas de Trabajos.

COMITE ORGANIZADOR

Dra Guadalupe Pallotta
Dr Jorge Nadal
Dra María del Valle Geist
Dr Luis Fein
Comisión de Prevención de la AAOC

AUSPICIOS

Estado Nacional Y
Provinciales
Instituto Nacional del Cáncer
Sociedades Científicas
ONGs



INFORMES E INSCRIPCIÓN:

Oficinas AAOC

📍 Av Federico Lacroze 2252 2A

☎ 11 4778-3611/7233

✉ secretaria.aoc@gmail.com

VALOR PRONÓSTICO DE LA INVASIÓN VASCULAR EXTRAMURAL POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO: COHORTE RETROSPECTIVA

Pamela I. Causa Andrieu¹, Daniel O. Adri¹, Sergio Terrasa², Andrés Domínguez¹, Marcos Quadrelli¹, Ricardo García Mónaco¹, Alberto Seehaus¹

¹Servicio de Diagnóstico por Imágenes, ²Departamento de Docencia e Investigación, Área de Investigación No Patrocinada, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Pamela I. Causa Andrieu, Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Italiano de Buenos Aires, J. D. Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina
e-mail: pamela.causa@hospitalitaliano.org.ar

Resumen

El objetivo fue evaluar si existe asociación entre la presencia del signo de invasión vascular extramural constatado por resonancia magnética (IVERm) con el período libre de enfermedad (PLE) a los 3 años, en pacientes con cáncer de recto (CR).

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva. Se incluyeron 64 pacientes seguidos en nuestra institución con diagnóstico histológico de CR, evaluados inicialmente con RM, los cuales recibieron esquema de quimio-radioterapia neoadyuvante y cirugía curativa. Se analizó, mediante un análisis multivariable a través de una regresión de Cox, para ajustar por potenciales variables de confusión como la estadificación por tamaño tumoral (Trm) en la resonancia magnética (RM) basal, la asociación entre IVERm y el PLE a los tres años.

Treinta pacientes (49.5%) sufrieron progresión o recaída, de los cuales 20 (60.6%) presentaron signos de IVERm.

La presencia de IVERm se asoció con duplicación del riesgo de mala evolución (HR: 2.11; $p = 0.054$; IC: 1.00 - 4.51). Luego de ajustar por Trm esta tendencia se mantuvo.

La presencia del signo IVERm se asocia con disminución del PLE a 3 años. Es mandatorio incorporarlo en los informes radiológicos a fin de contribuir al manejo de dicho grupo de pacientes.

Palabras clave: neoplasia del recto, resonancia magnética, período libre de enfermedad

Abstract

The aim was to evaluate whether there is an association between the presence of extramural vascular invasion sign found in the magnetic

resonance (mrEMVI) and three years' disease-free survival (DFS) in patients with rectal cancer (RC).

A retrospective cohort study was performed. Sixty four patients with proven RC, who had been initially evaluated with magnetic resonance (MR), had undergone neoadjuvant chemoradiotherapy and curative surgery, and had been followed for at least 3 years at our institution were included. Association between mrEMVI and reduced DFS was analyzed by logistic regression.

Thirty patients (49.5 %) had reduced DFS, of whom 20 (60.6%) had signs of mrEMVI. The presence of mrEMVI duplicated the odds of reduced prognosis (HR: 2.11; 95% CI: 1.00 - 4.51; $p < 0.054$).

The mrEMVI increases the likelihood of reduced DFS in patients with RC.

Key words: rectal neoplasm, magnetic resonance imaging, disease-free survival

Introducción

El 35% de los casos de cáncer colorrectal se localiza en el recto^{1,2}. En el manejo de estos pacientes tanto la evaluación clínica, como la endoscopia, y los métodos por imágenes son necesarios y complementarios entre sí. Dentro de los métodos por imágenes, la resonancia magnética (RM) juega un rol preponderante ya que permite estratificarlos en grupos de riesgo de acuerdo al grado de extensión tumoral, al compromiso adenopático mesorrectal y extra-mesorrectal (N), evaluar la presencia o no de afectación del margen de resección circunferencial (MRC), y si existen o no signos de invasión extramural vascular (IVERm), permitiendo por otro lado monitorear el grado de respuesta a la terapéutica implementada^{3,4}.

Entre los factores de mal pronóstico evaluables por RM se encuentran la extensión a través de la muscular propia en más de 5 mm (T3b y T3c), la presencia de IVErm, el compromiso en 4 ganglios linfáticos o más (N2), el compromiso del MRC, y la afectación de los órganos vecinos o del área de reflexión peritoneal (T4). En la literatura internacional se ha demostrado que la IVErm es un factor predictivo independiente de metástasis hematógenas y baja supervivencia⁵. Sin embargo, no hemos encontrado en nuestro país estudios que hayan evaluado el valor pronóstico a mediano/largo plazo de la IVErm valorizando en conjunto con el factor T.

Materiales y métodos

Se incluyeron todos aquellos pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histológico de CR localizado en el recto medio e inferior a quienes se les realizó una RM inicial y fueron clasificados por RM como T3 o T4, los cuales recibieron esquema de QRT, y posteriormente fueron intervenidos quirúrgicamente (escisión completa del mesorrecto). Los mismos fueron monitoreados durante un período de 3 años en nuestro hospital.

Se excluyeron aquellos en los cuales la enfermedad se localizaba en el recto superior, en los casos en la que la RM inicial no se realizó en nuestro servicio, o bien en aquellos que no fueron intervenidos quirúrgicamente. Los que presentaron metástasis al momento del diagnóstico, fueron también excluidos.

Fueron examinados en posición supina en un equipo de RM de 1.5T (Magnetom Avanto, Siemens, Erlangen, Alemania), utilizando una bobina de superficie *phase array* sin administración de contraste endovenoso (gadolinio).

La preparación consistió en un enema evacuante con fosfato de sodio cuatro horas antes del estudio. Diez minutos antes de iniciar el examen se administró 20 mg de bromuro de N-butilhioscina por vía intramuscular con el fin de disminuir la peristalsis intestinal. Una vez situado el paciente en la camilla del equipo se administró 60 ml de gel por vía endorrectal a través de jeringas con punta catéter para lograr una adecuada distensión del recto.

Se realizaron secuencias de alta resolución (RMAR) con cortes finos ponderados en T2 (TR/TE 4.200/88, espesor de corte de 3 mm, gap 0, matriz de 256 x 256, FOV de 150 x 150 mm) en los planos axial, sagital y coronal. Asimismo, se adquirieron secuencias de difusión con tres

adquisiciones en el plano axial utilizando en el modo b valores de 50, 500 y 800 mm²/s y un mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC).

Luego de la QRT y/o tratamiento quirúrgico las muestras fueron recibidas frescas y fijadas en formalina al 10%, para su análisis histopatológico acorde a las guías del Colegio Americano de Patólogos (hematoxilina + eosina y/o elastina).

Se revisaron las historias clínicas electrónicas y se recolectó información sobre:

1. Variables epidemiológicas.
 - a. Sexo, variable dicotómica.
 - b. Edad: tomada de la resta entre la fecha de la RM basal y la fecha de nacimiento: variable numérica discreta en años desde el nacimiento.
2. Variables obtenidas de la RM inicial o basal, antes de la QRT.
 - a. Extensión local tumoral (Trm), variable ordinal. Se consideró aquellos que produjeron disrupción de la muscular propia T3mr y T4rm. Subclasificamos al T3mr de acuerdo si se extendió en menos (a y b) o más (c) de 5 mm en el mesorrecto.
 - b. Ganglios linfáticos (N), variable ordinal. Se discriminaron en mrN0 si no existían adenopatías, mrN1 si había hasta 3 ganglios comprometidos, y mrN2 si existían más de 4 adenopatías. Los criterios que se tomaron para definir un ganglio patológico fueron la alteración de su señal y los contornos irregulares.
 - c. IVErm, variable dicotómica. Se definió como positiva si existían venas en contacto con el tumor con alteración en la señal y/o en su calibre y negativa la ausencia de dichas características.
 - d. Componente mucinoso asociado, variable dicotómica, estableciendo a aquellos tumores que presentaban señal hiperintensa en las secuencias T2.
3. Variables en la anatomía patológica.
 - a. Extensión local tumoral (pT), variable ordinal. Debido a que no todos los informes de anatomía patológica consignaban el subestadio del grado 3, y como no es el objetivo principal de este trabajo, es que no se subclasificaron dichos subestadios.
 - b. Ganglios linfáticos, variable ordinal.

- c. Metástasis evaluables, variable dicotómica.
- d. Invasión venosa extramural, variable dicotómica. Se definió como positiva si existía tejido tumoral dentro de los vasos adyacentes al tumor.

Nuestro análisis estuvo orientado a establecer si durante el seguimiento a 3 años desde la RM inicial, el paciente desarrolló alguna forma de progresión a distancia de la enfermedad y/o falleció por la misma. Los pacientes fueron censurados al último punto de contacto con el sistema o si presentaron una forma de progresión o fallecieron debido a la misma. Toda la información fue revisada por un médico especialista en diagnóstico por imágenes y por un médico epidemiólogo especializado.

1. Metástasis hepáticas, variable dicotómica. Se establecieron como sincrónicas o metacrónicas, si aparecieron dentro del año de seguimiento o después del mismo. Los métodos por imágenes que se utilizaron en el seguimiento fueron la RM, la tomografía computada (TC), la tomografía por emisión de positrones (PET/TC), y/o la ecografía (US).
2. Metástasis pulmonares, variable dicotómica. Se utiliza en este caso examen por TC.
3. Metástasis a otros sitios como hueso o sistema nervioso central, variable dicotómica. Se definió la presencia de lesiones mediante RM, TC, y/o PET/TC.

De acuerdo a su distribución, las variables continuas fueron descriptas con su media y su desvío estándar. Las variables dicotómicas fueron expresadas como proporciones.

Se construyeron curvas de Kaplan-Meier a fin de comparar el tiempo al evento combinando recaída o muerte en ambos grupos de acuerdo a la presencia o no de IVERm en la RM basal. Se realizaron pruebas semiparamétricas de *log rank* para evaluar su significancia estadística. Posteriormente, se realizó un análisis multivariable a través de una regresión de Cox para ajustar por potenciales variables de confusión como la estadificación por tamaño tumoral identificado en la RM basal. *Hazard ratio* (HR) e intervalo de confianza del 95% (CI) fue generado.

Se analizaron los datos con el *software* Stata/IC (*Data analysis and statistical software*).

Resultados

Se analizaron 64 pacientes cuyas características basales se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas, estadificación inicial por resonancia magnética, y estadificación por anatomía patológica post quimio radioterapia

| Características demográficas (n=64) | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| Mujeres | 27 (42.19 %) | |
| Varones | 37 (57.81 %) | |
| Edad promedio | 64 años (Desvío estándar: 14 años) | |
| Estadificación (n=64) | | |
| Variables | RM pre-QRT | AP post-QRT |
| T0 | | 4 (6.25 %) |
| T1 | 0 (0%) ^a | 2 (3.13 %) |
| T2 | | 15 (23.4 %) |
| T3 < 5 mm | 24 (37.5 %) | |
| T3 > 5 mm | 35 (54.6 %) | 41 (64.0 %) ^b |
| T4 | 5 (7.81 %) | 2 (3.13 %) |
| N0 | 17 (26.5 %) | 30 (46.8 %) |
| N1 | 33 (51.5 %) | 26 (40.6 %) |
| N2 | 14 (21.8 %) | 8 (12.5 %) |
| IVE (+) | 33 (51.6 %) | 11 (17.1 %) |
| Mucinoso | 6 (9.3 %) | 6 (9.38 %) |

RM: resonancia magnética; AP: anatomía patológica; QRT: quimio radioterapia; IVE: invasión vascular extramural.

^aNo se incluyeron pacientes con grados T0, T1, y T2 en la RM basal ya que no presentaron positividad de invasión vascular extramural por resonancia magnética. Si se incluyeron en la anatomía patológica (AP) porque es el análisis posterior a la QRT y cirugía.

^bNo se presenta el subestadio del grado 3 por AP.

Su mediana de seguimiento fue 2.5 años (RIQ 1.06 - 5.03), contabilizando un total de 196.9 personas-año de seguimiento y una incidencia global del evento combinado (recaída o progresión o muerte debido a las mismas) de 15 eventos cada 100 personas-año de seguimiento.

Los resultados del análisis durante 3 años se presentan en la Tabla 2.

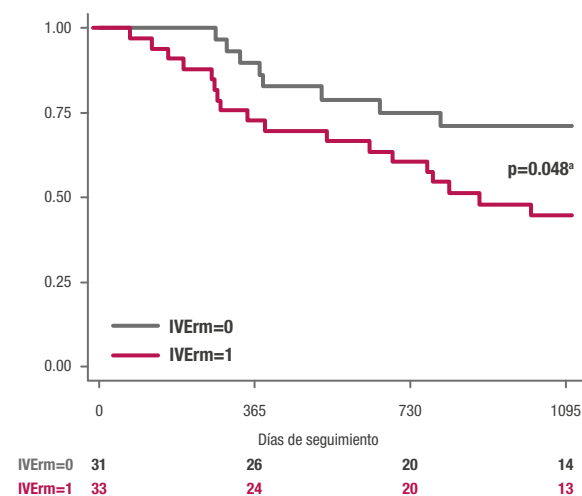
Tal como se visualiza en la Figura 1 aquellos que fueron IVERm positiva presentaron peor evolución. El análisis multivariable a través de regresión de Cox demostró que la positividad de dicha variable, teniendo en cuenta que sólo se analizaron junto a los grados de T3 y T4, se asocia con doble de riesgo de presentar el evento combinado. Luego de ajustar los resultados de la variable IVERm por Trm, se continuó observando una tendencia a la peor evolución en aquellos con IVERm positiva. Estos resultados se presentan en la Tabla 3.

Tabla 2. Evolución a los 3 años, discriminado según su positividad o negatividad de invasión vascular extramural en el estudio inicial

| | IVerm (-) (n=31) | IVerm (+) (n=33) | Total (n= 64) |
|-------------------------------|---------------------|---------------------|------------------|
| Recaída pelviana | 2 (6.45 %) | 6 (18.1 %) | 8 (12.5 %) |
| Progresión a distancia | | | |
| Hígado | 5 (16.1 %) | 12 (36.3 %) | 17 (26.5 %) |
| Pulmón | 7 (22.5 %) | 8 (24.2%) | 15 (23.4 %) |
| SNC | 0 (0 %) | 1 (3.0 %) | 1 (1.56 %) |
| Hueso | 1 (3.23 %) | 2 (6.06 %) | 3 (4.69 %) |
| Muerte | 3 (9.68 %) | 9 (27.2 %) | 12 (18.7 %) |
| Muerte o progresión | 10 (32.2 %) | 20 (60.6 %) | 30 (46.9 %) |

IVerm: Invasión vascular extramural por resonancia magnética

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier que compara la evolución de los pacientes que presentaron positividad de IVerm en la resonancia magnética basal en comparación con los que presentaron negatividad del signo



IVerm: invasión vascular extramural por resonancia magnética

^aPrueba de Log-rank

Tabla 3. Asociaciones crudas y ajustadas entre las variables evaluadas por resonancia magnética inicial y la variable combinada de evaluación a 3 años "muerte o progresión"

| | HR (IC 95%)* | p | HR (IC 95%)** | p |
|---------------------|---------------------|----------------|------------------------|-------|
| IVerm + | 2.11 (1.0 - 4.51) | 0.005 | 1.87 (0.86 - 4.05) | 0.111 |
| T3 < 5 mm | | 1 (referencia) | | |
| T3 > 5 mm | 2.17 (0.91 - 5.18) | 0.080 | 1.94 (0.80 - 4.68) | 0.137 |
| T4 | 4.07 (1.18 - 14.01) | 0.026 | 3.63 (1.04 - 12.69) | 0.043 |
| N0 | 1 (referencia) | | | |
| N1 | 0.79 (0.34 - 1.82) | 0.582 | No aplica ^a | |
| N2 | 0.82 (0.30 - 2.21) | 0.702 | | |

* Crudo / **Ajustado por Trm o IVerm

^aSólo se ajustó por T ya que el N trata de diseminación linfática

Trm: tamaño tumoral; IVerm: invasión vascular extramural por resonancia magnética

Discusión

La invasión vascular extramural (IVE) resulta de la presencia de células tumorales en los vasos por fuera de la *muscularis* propia. La prevalencia detectada por RM es del 26% (17% - 52%), resultado similar al obtenido en nuestro estudio⁶. La prevalencia en AP de acuerdo al *Royal College of Pathologists* es del 25%, con tasas variables de detección^{7,8}.

Nuestro estudio demuestra que los pacientes con IVerm positiva tienen una probabilidad aumentada de sufrir peor evolución. Chand y col. en 2014 describieron que los pacientes que presentaron IVerm positiva en la RM inicial sufrieron peor evolución, independientemente de que fuesen estadio II (T3/T4 N0 M0) o III (T N1/N2/N3 M0). Esto implicó que los que eran estadio II y presentaban IVerm positiva tenían un PLE del 59% (79% IVerm negativa) equivalente al riesgo del estadio III (62% IVerm negativa)^{7,9}.

El tiempo estimado de PLE en 3 años fue del 53%, similar a estudios previos publicados. El trabajo realizado por Smith y col. concluyó que el PLE en 3 años en pacientes con IVerm positiva fue de 34%¹⁰. En la revisión sistemática publicada en 2016, Chand y col. llegaron al resultado final de 39.5% de supervivencia total, incluyendo pacientes IVE positiva, ya sea por RM o AP¹¹.

Finalmente, resaltamos la importancia del trabajo interdisciplinario. En la Figura 2, el análisis inicial por AP con EH consideró un depósito tumoral mesorrectal como invasión vascular intramural determinada por anatomía patológica (IVEp) negativa, pero como el estudio de RM era altamente sugestivo de IVerm, se realizó nuevo análisis con marcación de elastina, que demostró la presencia de IVE, dado que este depósito estaba recubierto por endotelio^{10,12}. En la Figura 3, ejemplificamos un paciente con IVerm negativa, que se consideró secundario a invasión microscópica venosa, que está debajo del poder de resolución de este método. Aunque algunos artículos proponen que el significado clínico es mínimo, en nuestra población dicha positividad se asoció con recaída local o a distancia¹⁰. En la Figura 4, se visualiza reacción desmoplásica en el límite tumoral, como un área lineal de hipointensidad en espículas que puede ser tomado erróneamente como invasión vascular. En las Figuras 5 y 6 se ejemplifica la concordancia de los resultados de la RM y AP con la consecuente evolución de los pacientes. El análisis en conjunto de la RM con las muestras de la AP facilita la interpretación y ubicación de las lesiones^{1,7,13}.

Como mencionamos antes, el signo IVErm está asociado a peor pronóstico, por lo cual puede ser utilizado para estratificar a los pacientes y ayudar a definir el beneficio potencial del tratamiento neoadyuvante⁷.

La principal limitación de nuestro estudio es el bajo número de la muestra, por lo cual sugerimos futuros trabajos con mayor número de casos.

En conclusión, la presencia de IVErm se asocia con disminución del PLE a 3 años en pacientes con CR. Por este motivo, es importante mencionar este hallazgo en los informes radiológicos, a fin de establecer parámetros adecuados de vigilancia en este grupo de pacientes.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Figura 2. Paciente que en la resonancia magnética (RM) inicial se había diagnosticado T3 e invasión vascular extramural determinada por resonancia magnética (IVErm+). En el análisis con hematoxilina y eosina (H/E) se consideró invasión vascular extramural determinada por anatomía patológica (IVEp) negativa, pero como el estudio de RM era altamente sugestivo de IVErm positivo, se realizó nuevo análisis con elastina, que demostró la presencia de invasión vascular extramural (IVE). Presentó disminución del periodo libre de enfermedad a 3 años

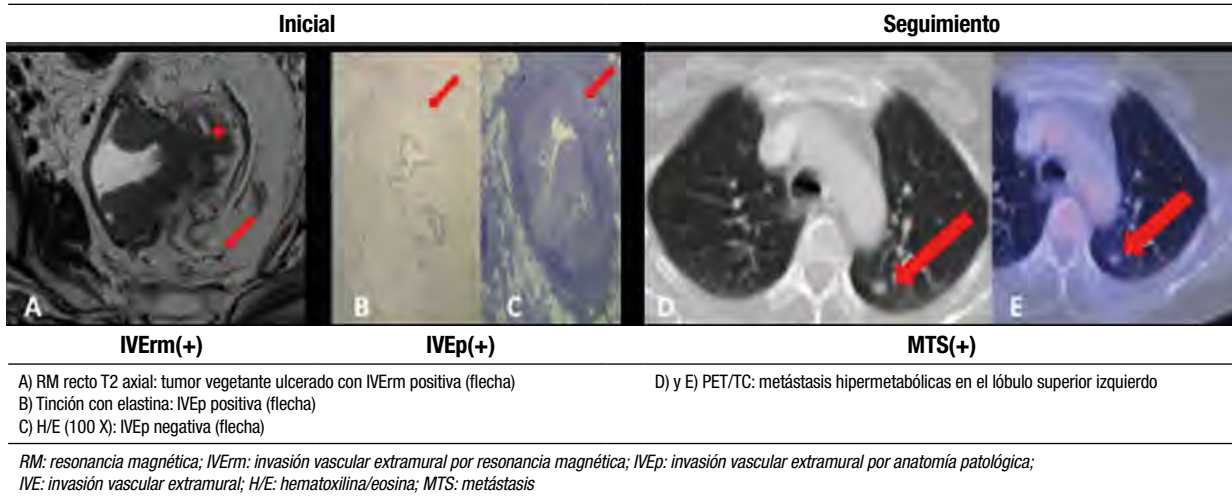


Figura 3. Paciente que en la resonancia magnética (RM) inicial se había diagnosticado T3 e IVErm negativa. En el análisis por anatomía patológica (AP) con hematoxilina y eosina (H/E) se observó IVEp positiva con invasión microscópica venosa que está debajo del poder de resolución de la RM. Presentó disminución del periodo libre de enfermedad a 3 años

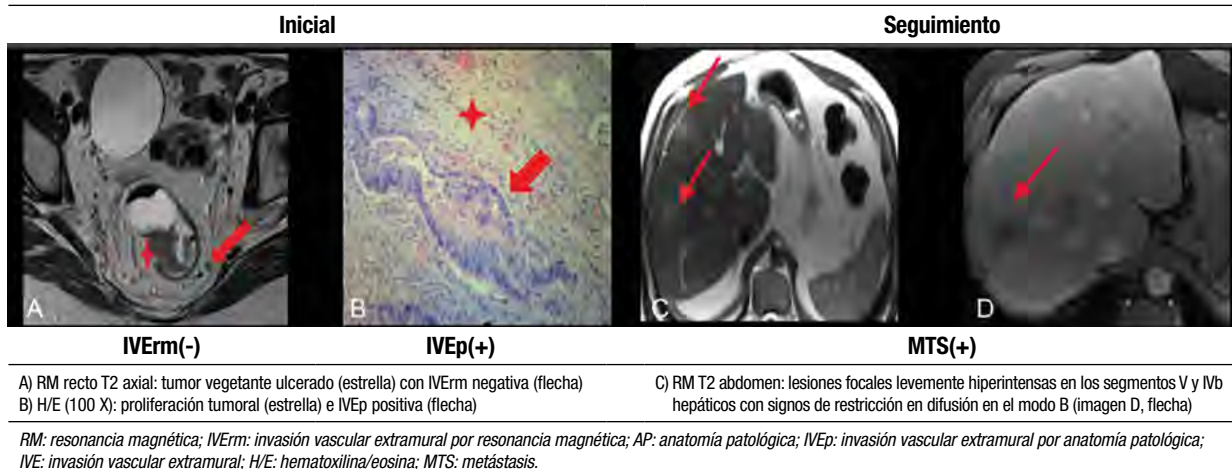


Figura 4. Paciente que en la resonancia magnética (RM) inicial se había diagnosticado T3 e IVerm positiva, que resultó ser un falso positivo debido a la reacción desmoplásica. Se mantuvo libre de enfermedad a los 3 años

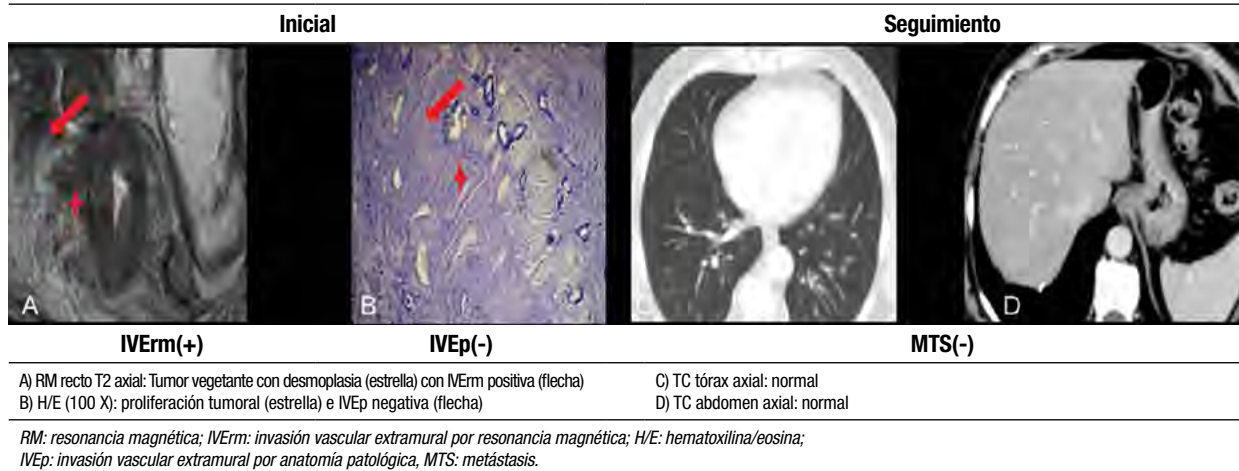


Figura 5. Paciente que en la resonancia magnética (RM) inicial se había diagnosticado T3 e IVerm negativa, concordante con la anatomía patológica (AP) con hematoxilina y eosina (H/E). Se mantuvo libre de enfermedad a los 3 años

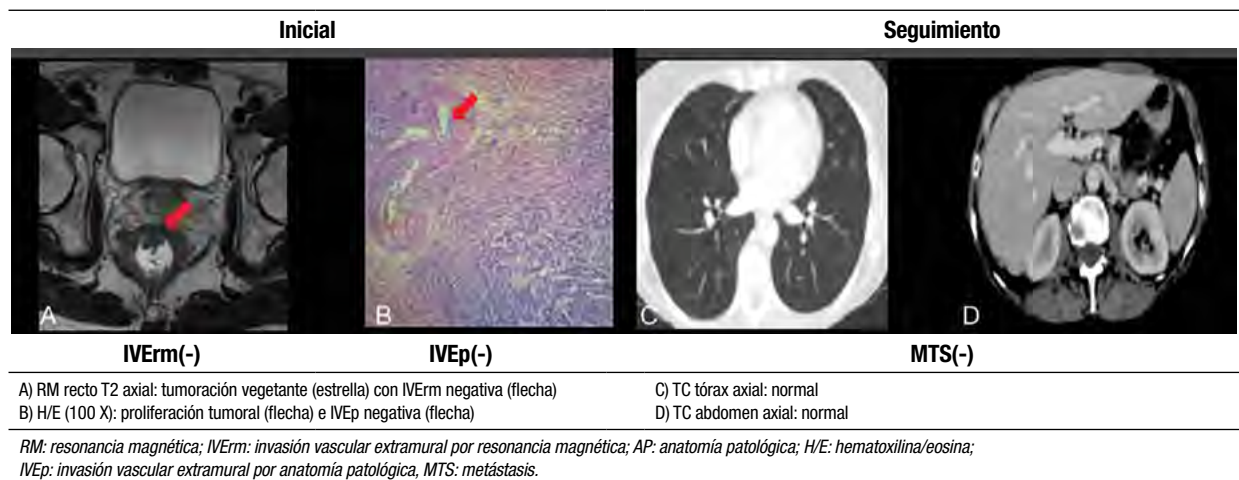
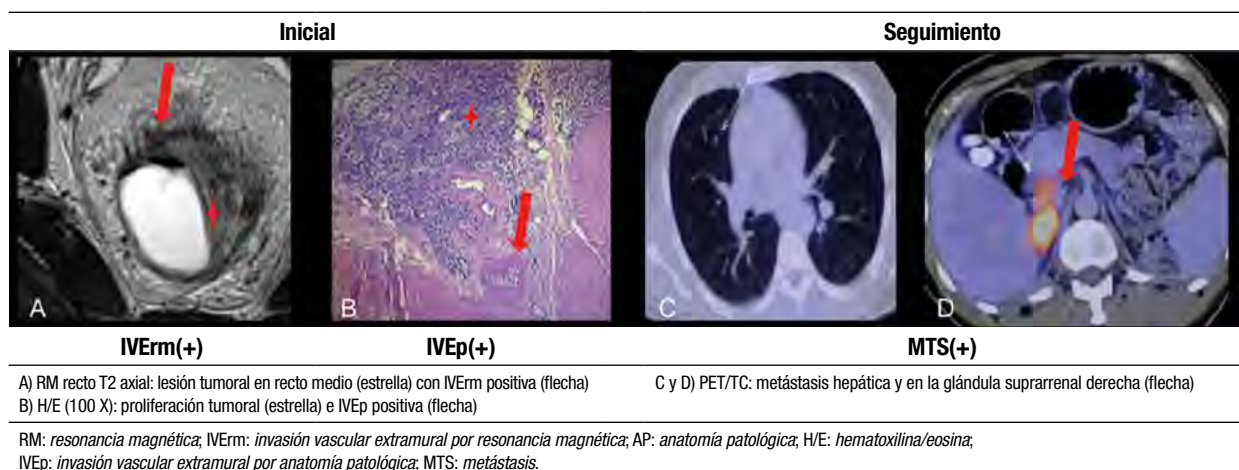


Figura 6. Paciente que en la resonancia magnética (RM) inicial se había diagnosticado T3 e IVerm positiva, concordante con la anatomía patológica (AP) con hematoxilina y eosina (H/E). Presentó disminución del periodo libre de enfermedad a 3 años



Bibliografía

1. Seehaus A, Vaccaro C, Quadrelli M, *et al.* Resonancia magnética e invasión vascular extramural en pacientes con cáncer rectal y metástasis hepáticas. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2015; 45: 31-6.
2. Minetti A, Manoni J. Relato anual 2013: abordaje laparoscópico del cáncer colorrectal: capítulo II. *Rev Argent Coloproct* 2013; 24: 104-6.
3. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, *et al.* Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3753-60.
4. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of rectal cancer: an overview and update on recent advances. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205: W42-55.
5. Messenger DE, Driman DK, Kirsh R. Developments in the assessment of venous invasion in colorectal cancer: implications for future practice and patient outcome. *Hum Pathol* 2012; 43: 965-73.
6. Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg* 2008; 95: 229-36.
7. Chand M, Bhangu A, Wotherspoon A, *et al.* EMVI-positive stage II rectal cancer has similar clinical outcomes as stage III disease following pre-operative chemoradiotherapy. *Ann Oncol* 2014; 25: 858-63.
8. Sato T, Ueno H, Mochizuki H, *et al.* Objective criteria for the grading of venous invasion in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 454-62.
9. Kaur H, Choi H, You YN, *et al.* MR imaging for preoperative evaluation of primary rectal cancer: practical considerations. *Radiographics* 2012; 32: 389-409.
10. Smith NJ, Shibab O, Arnaut A, Swigt RI, Brown G. MRI for detection of extramural vascular invasion in rectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 1517-22.
11. Chand M, Siddiqui MR, Swift I, y Brown G. Systematic review of prognostic importance of extramural venous invasion in rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1721- 6.
12. Messenger DF, Driman DK, McLeod R, Riddel RS, Kirsch R. Current practice patterns among pathologists in the assessment of venous invasion in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2011; 64: 983-9.
13. Nougaret S, Reinhold C, Mikhael HW, Rouanet P, Bibeau F, Brown G. The use of MR imaging in treatment planning for patients with rectal carcinoma: have you checked the "distance"? *Radiology* 2013; 268: 330-44.

EXPERIENCIA DE UNA INSTITUCIÓN ARGENTINA EN TUMORES NEUROENDOCRINOS DE CÉRVIX

Sofía Pujovich¹, Elías Ortega Chahla¹, Andrés Gil², Fernanda Alsina³, Diego M. Prost¹

¹Departamento de Clínica Oncológica, ²Radioterapia, ³Departamento de Patología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Buenos Aires, Argentina, Argentina

Dirección postal: Diego M. Prost, Departamento de Clínica Oncológica, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Av. San Martín 5481, 1417 Buenos Aires, Argentina
e-mail: dieprost@gmail.com

Resumen

El cáncer de cuello uterino es de alta prevalencia en nuestra comunidad. El subtipo escamoso tiene directa relación con factores socio-económicos. Los tumores neuroendocrinos son la variedad menos frecuente y no presentan un claro agente causal. En este trabajo se analizan los casos identificados en nuestro instituto en la última década, enfocándonos en los aspectos de presentación de la enfermedad y rasgos sociales.

Palabras clave: carcinoma neuroendocrino, cuello uterino, quimioterapia, radioterapia

Abstract

The cervical cancer has a high prevalence in our community. It is a disease with a direct correlation to socio-economic factors in cases of squamous subtype. Neuroendocrine tumors are the least frequent subtype, and do not present a clear cause. In this study, we present the cases identified in our institution in the last decade, focusing on the clinical presentation aspects of the disease and its social traits.

Key words: neuroendocrine carcinoma, cervical cancer, chemotherapy, radiotherapy

Introducción

Los carcinomas neuroendocrinos de cérvix son poco frecuentes, representando del 2 al 5% de las malignidades del cuello uterino. Se caracterizan por dar metástasis de forma temprana, presentar mayor agresividad y peor pronóstico en comparación con los tipos escamosos. La supervivencia suele ser menor a la de otras

histologías, tanto para enfermedades localmente avanzadas como metastásicas¹.

El diagnóstico suele ser dificultoso y se basa en la correcta inmunohistoquímica (IHQ), siendo el marcador más sensible y específico la sinaptofisina^{1,2}. Al microscopio se distinguen subtipos de células pequeñas, células grandes y carcinoide atípico, siendo las más frecuentes las primeras¹⁻³.

Los regímenes de tratamiento suelen extrapolarse de tumores neuroendocrinos de otras localizaciones⁴, no existiendo a la fecha estudios aleatorizados ni evidencia para una terapia estándar. En estadios tempranos el tratamiento es cirugía radical, agregando quimioterapia a los tumores mayores de 4 cm y, en estadios avanzados, la combinación de quimioterapia y radioterapia son las estrategias más utilizadas.

Materiales y métodos

Se recopilaron las historias clínicas de mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer de cérvix, desde el 2008 a la fecha, diagnosticadas y tratadas en el Instituto Ángel H. Roffo. En total se detectaron seis casos, de los cuales se separaron los cuatro cuyo diagnóstico se efectuó de forma íntegra y centralizada en nuestra institución, con un panel de inmunohistoquímica que constaba de CD56, sinaptofisina, cromogranina y TTF-1.

Resultados

Los cuatro casos revisados fueron del subtipo de células pequeñas. Sólo uno se trató de una enfermedad localmente avanzada. Los otros tres, al momento del diagnóstico, presentaban metástasis a distancia, siendo el hígado y ganglios linfáticos retroperitoneales los sitios más frecuente de metástasis. La anatomía patológica se obtuvo en

la totalidad de las pacientes mediante biopsia del cuello uterino en el consultorio de ginecología, y su IHQ encontró sinaptofisina positiva en tres y la restante presentaba intensa tinción para TTF-1 y CD56 (Figuras 1 y 2). En cuanto a la presentación clínica, todas comenzaron con ginecorragia y anemia, la alteración de laboratorio más frecuente. Fueron estadificadas mediante tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis; y PET-TC con la participación de las pacientes en un protocolo de investigación.

Figura 1. Sinaptifisina, marcación citoplasmática difusa focal

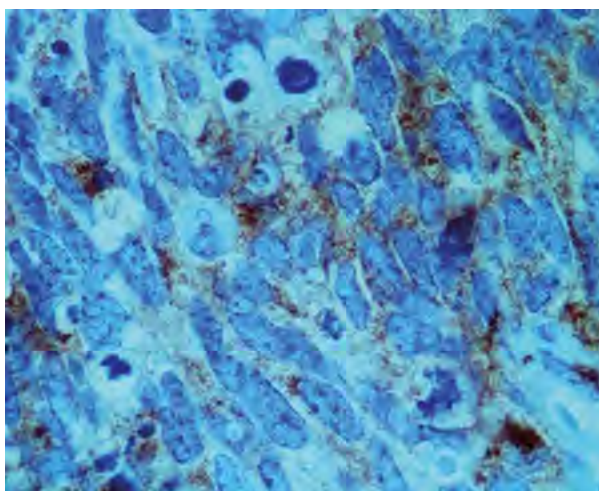
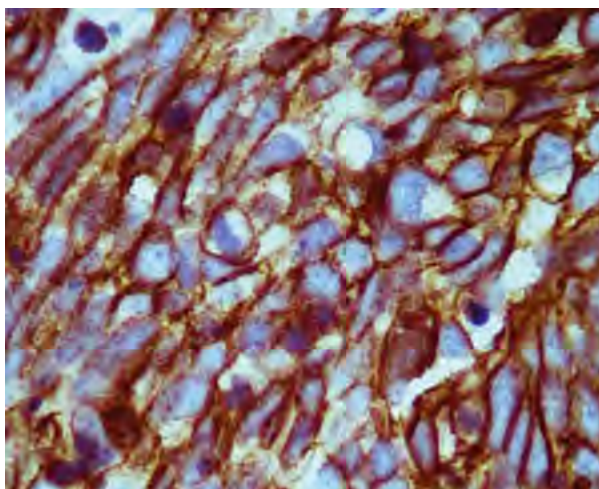


Figura 2. CD56, marcación citoplasmática difusa intensa



Las comorbilidades como hipertensión, diabetes, hábito tabáquico -así como los antecedentes obstétricos-, el inicio de relaciones sexuales y el nivel socioeconómico, no presentaron relevancia con el tamaño de la muestra.

Los diferentes tratamientos efectuados (Tabla 1) se basaron en radioterapia en modalidad externa tanto como braquiterapia, más el agregado de cisplatino y etopósido en un solo caso. Con las distintas terapéuticas implementadas se obtuvo respuesta completa en un caso y dos respuestas parciales. Todas presentaron beneficio clínico con desaparición de la ginecorragia. Los períodos libres de progresión fueron de 3, 4, 8 y 90 meses respectivamente y, a la fecha, sólo una falleció a causa de la enfermedad, secundaria a progresión hepática.

Discusión

El carcinoma de cérvix es una enfermedad muy presente en nuestro medio, con un componente social relevante para su desarrollo en el caso del subtipo escamoso asociado al virus HPV⁵. Se presenta con gran morbimortalidad en nuestro instituto, que recibe aproximadamente 400 pacientes al año con enfermedad cervical. Revisando las historias clínicas desde el año de la informatización del sistema estadístico en 2008 a la fecha, se pudo realizar esta revisión con cuatro casos de carcinoma neuroendocrino de cérvix que representa el 0.06% de los casos vistos en el instituto.

El número reducido de la muestra, no permite sacar conclusiones de los puntos evaluados. Sin embargo, fue posible comparar con la bibliografía publicada a la fecha y no pudo reconocerse ningún predictor para desarrollar la enfermedad. Según lo que se conoce hasta el momento, no parece existir una relación directa con la condición socioeconómica o el número de parejas sexuales, como sí sucede en la estirpe escamosa, y queda en duda su relación con la exposición a agentes transformantes^{6,7}. Por otro lado, en los antecedentes familiares cabe destacar que dos familiares directos de las pacientes fueron diagnosticados con leucemia mieloide aguda (LMA), que parece ser un dato aleatorio y no a un síndrome asociado. La presentación clínica típica al momento del diagnóstico en todas las pacientes fue el sangrado.

Fue necesaria la toma de biopsia y su diagnóstico mediante inmunohistoquímica, la sinaptofisina fue positiva en 75% de los casos. Los otros marcadores, no tan específicos como el CD56 y el P63, también fueron positivos en mayor o menor medida. En cuanto a los métodos de diagnóstico para la detección de metástasis, la tomografía con contraste endovenoso y oral sigue siendo el estándar. En el contexto de un protocolo de

investigación para la utilidad del método, dos de las pacientes realizaron tomografía por emisión de positrones. Pese a que ha sido de utilidad en la detección de lesiones ocultas en la tomografía, sobre todo en aquellas con marcada actividad replicativa, en nuestras pacientes no significó el hallazgo de nuevas metástasis. Tampoco pudo efectuarse un segundo estudio para evaluar el descenso de tasa metabólica ante una eventual respuesta. Aun así, consideramos que al no tratarse de un estándar de diagnóstico, su implementación debe quedar para lesiones que generen controversia.

Las cuatro pacientes realizaron esquemas terapéuticos, los cuales fueron adoptados en distintos consultorios, priorizando en algunos casos el control local con el agregado de radioterapia externa y braquiterapia, y en otros

la toxicidad. No existen a la fecha guías que determinen en qué casos combinar radioterapia, en cualquier modalidad, con quimioterapia y de esta última, qué agentes utilizar. Los trabajos con mayor cantidad de pacientes homologan al tratamiento de tumores neuroendocrinos propios del páncreas o pulmón⁸⁻¹⁰. En nuestra experiencia, todos los casos presentaron algún grado de respuesta, tres de ellas anatómica, alcanzando una respuesta completa en la paciente con menor carga de enfermedad, y como era de esperar, mayor beneficio en supervivencia. En dos de ellas hubo reducción de la lesión primaria, así como de las metástasis nodales, y un caso que, aunque no evidenció reducción anatómica, pudo controlar el síntoma principal de ginecorragia. Exceptuando un caso, el resto presentó períodos de progresión de entre 3 y 9 meses, acordes a

Tabla 1. Pacientes A, B, C y D evaluados por estadificación, antecedentes y hábitos

| Casos | A | B | C | D |
|---------------------------------------|---|--|--|--|
| Edad al diagnóstico | 45 | 62 | 39 | 30 |
| Inicio de relaciones sexuales | 15 | No registrado en historia | 14 | 17 |
| Controles ginecológicos anuales | Sí | No | No | No |
| Antecedentes obstétricos | G2P2 | G4P4 | G2P2 | G1A1 |
| Antecedentes clínicos | TBQ HTA | TBQ DBT | Sin antecedentes | TBQ |
| Antecedentes familiares | Hermana: LMA | Padre: leucemia | Sin antecedentes | Tía y madre: Ca. de CE |
| Encuesta socioeconómica Inst. Roffo* | Clase media, estudios secundarios, plan médico social | Clase baja, estudio primario, sin plan médico | Clase baja, estudios terciarios, sin plan médico | Clase baja, estudio secundario inc., sin plan médico |
| Síntomas al diagnóstico | Ginecorragia | Ginecorragia | Ginecorragia | Ginecorragia |
| Método de estadificación a distancia | TAC tórax, abdomen y pelvis | PET-TC | TAC tórax, abdomen y pelvis | PET-TC |
| Estadio FIGO | IV B (hígado) | II B | IV B (nodal) | IV B (hígado) |
| Sinaptoficina (%) | 30 | 60 | 80 | 20 |
| CD56 (%) | 10 | 40 | 90 | 50 |
| p63 (%) | 0 | 0 | 90 | 80 |
| TIF-1 (%) | 10 | 90 | 60 | 0 |
| Subtipo histológico | Células pequeñas | Células pequeñas | Células pequeñas | Células pequeñas |
| Esquemas de tratamiento | CDDP 100mg/m ² + VP16 75 mg/cm ² cada 21 días | CDDP 80mg/m ² + VP 100mg/m ² , radioterapia ext. (4600 cgy) + CDDP 40mg/m ² | CDDP 80mg/m ² + VP 100mg/m ² , radioterapia externa + CDDP 40mg/m ² | Radioterapia externa (4600 cgy) + CDDP 40mg/m ² semanal |
| Respuesta (RECIST) | Parcial | Parcial | Completa | Estable |
| SLP (Meses) | 3 | 8 | 90 | 4 |
| Sitios de progresión | En respuesta | Nodal | En respuesta | Hígado |
| Supervivencia global (meses) | 3 | 16 | 90 | 23 |
| Toxicidades grado 3 y/o 4 (CTCAE 4.0) | Neutropenia, IRA | IRA | IRA | Neurotoxicidad, IRA y neutropenia |

G2P2: gestas 2 partos 2; G4P4: gestas 4 partos 4, G1A1: gestas 1 aborto 1; LMA: leucemia mieloide aguda; TBQ: tabaquismo; HTA: hipertensión arterial; DBT: diabetes; Ca: carcinoma; SLP: supervivencia libre de progresión; IRA: insuficiencia renal aguda; CE: cervix escamoso

(*) Encuesta realizada a modo informativo/administrativo del Instituto Angel H. Roffo, la misma incluye información del domicilio, ingresos del grupo familiar y nivel educativo alcanzado

la bibliografía internacional. Sin embargo, la supervivencia, en nuestra revisión, supera la mediana de 12 meses vista en otros trabajos¹¹. Esto se debe, probablemente, a que presentaron sensibilidad a la terapéutica implementada, sumado a un mantenimiento de esta respuesta. En cuanto a la toxicidad evaluada, podemos decir que se encontraba dentro de lo esperado para el cisplatino. A lo largo del tratamiento, todas desarrollaron, de manera reversible, insuficiencia renal. Aquellas que padecieron de neutropenia febril, debieron ser internadas. No se redujo la dosis en ciclos posteriores, interpretando que las toxicidades podían ser controladas con hidratación parenteral y factores estimulantes de colonia. En cuanto a la toxicidad nerviosa, una desarrolló neuropatía en guante de tipo sensitiva al finalizar el tratamiento, caracterizada por parestesias, que disminuyeron a las 12 semanas posteriores al tratamiento.

En conclusión, el carcinoma neuroendocrino de cérvix es una afección poco frecuente. Es necesaria la consideración de esta variable para su correcto diagnóstico, sobre todo en pacientes que desarrollen rápidamente metástasis viscerales sin clínica precedente. Es necesario, por parte del patólogo, un correcto diagnóstico, valiéndose de inmunohistoquímica que no sea la habitual para la enfermedad del cuello uterino. La estadificación a distancia es necesaria para establecer estrategias y factores pronósticos. Los tratamientos, aunque tolerados y efectivos, requieren de convalidación en estudios de mayor volumen y el desarrollo de pautas generales por parte de las sociedades médicas, para actuar ante diferentes situaciones clínicas.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Margolis B, Tergas AI, Chen L, *et al*. Natural history and outcome of neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2016; 141:247-54.
2. Albores-Saavedra J, Larraza O, Poucell S, Rodriguez Martinez HA. Carcinoid of the uterine cervix: additional observations on a new tumor entity. *Cancer* 1976; 38:2328-42.
3. Siriaunkgul S, Utaipat U, Settakorn J, Sukpan K, Srisomboon J, Khunamornpong S. HPV genotyping in neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix in northern Thailand. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 115:175-9.
4. Cohen JG, Kapp DS, Shin JY, *et al*. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 347.
5. Miller B, Dockter M, el Torky M, Photopulos G. Small cell carcinoma of the cervix: a clinical and flow-cytometric study. *Gynecol Oncol* 1991; 42:27-33.
6. Kasamatsu T, Sasajima Y, Onda T, Sawada M, Kato T, Tanikawa M. Surgical treatment for neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99:225-8.
7. McCusker ME, Coté TR, Clegg LX, Tavassoli FJ. Endocrine tumors of the uterine cervix: incidence, demographics, and survival with comparison to squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003; 88:333-9.
8. Boruta DM 2nd, Schorge JO, Duska LA, Crum CP, Castrillon DH, Sheets, EE. Multimodality therapy in early-stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2001; 81:82-7.
9. Ganesan R, Hirschowitz L, Dawson P, *et al*. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: review of a series of cases and correlation with outcome. *Int J Surg Pathol* 2016; 24:490-6.
10. Burzawa J, Gonzales N, Frumovitz M. Challenges in the diagnosis and management of cervical neuroendocrine carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; 15:805-10.
11. Nagao S, Miwa M, Maeda N, *et al*. Clinical features of neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a single-institution retrospective review. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25:1300-5.

USO DE INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA EN CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES. EXPERIENCIA INSTITUCIONAL

Romina Luca, Florencia Tsou, Florencia do Pico, Sergio Rivero, Agustín Falco, Juan O'Connor, Matías Chacón, Reinaldo Chacón

Departamento de Oncología Clínica, Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Romina Luca, Departamento de Oncología Clínica, Instituto Alexander Fleming, Av. Crámer 1180, 1426 Buenos Aires, Argentina
e-mail: rominaluca23@gmail.com

Resumen

El cáncer medular de tiroides (CMT) corresponde al 5% de los tumores de la glándula tiroides. El único tratamiento curativo es la cirugía. En pacientes con compromiso locorregional o a distancia, la enfermedad puede evolucionar en forma indolente o bien con una rápida progresión de síntomas, requiriendo tratamiento sistémico. Si bien el CMT se caracteriza por tener escasa respuesta a la quimioterapia (QT), la evidencia actual en estudios aleatorizados demostró que los inhibidores de tirosina quinasa (ITQ) han demostrado beneficio en supervivencia libre de progresión (SLP).

Se analizaron 6 pacientes con un seguimiento mediano de 29 meses. Todos presentaron más de dos sitios metastásicos. Dos requirieron tratamientos locorregionales (quimioembolización y RT). Los ITQ más utilizados fueron: vandetanib (3), sorafenib (2) y sunitinib (1). Un 50% inició tratamiento con dosis plenas y 3 requirieron reducción de dosis debido a toxicidad G3-G4. El intervalo libre de progresión (ILP) mediano, luego del inicio con ITQ, fue de 4.1 meses.

Palabras clave: cáncer medular de tiroides, inhibidores de tirosina quinasa, sorafenib, sunitinib, vandetanib

Abstract

Medullary thyroid cancer (CMT) accounts for 5% of thyroid tumors. The only curative treatment is surgery. In patients with locally or distal involvement, the disease may evolve indolently or with rapid progression of symptoms, requiring systemic treatment. Although CMT is characterized by a poor response to

chemotherapy, current evidence in randomized trials has shown that tyrosine kinase inhibitors (ITKs) have demonstrated benefit in progression-free survival.

Six patients with a median follow-up of 29 months were analyzed. All had more than two metastatic sites. Two patients required locoregional treatments (chemoembolization and radio therapy). The most commonly used ITKs were: vandetanib (3), sorafenib (2) and sunitinib (1). The 50% initiated treatment with full dose and 3 required reduction of the dose due to G3-G4 toxicity. The median progression-free interval after initiation with ITK was 4.1 months.

Key words: medullary thyroid cancer, tyrosine kinase inhibitors, sorafenib, sunitinib, vandetanib

Introducción

El cáncer medular de tiroides (CMT) comprende del 5 al 10% de todos los cánceres de la glándula tiroides¹. Proviene de las células C parafoliculares que se originan en la cresta neural. La enfermedad progresa a partir de hiperplasia de células C (CCH)², a menudo con niveles elevados de calcitonina, a carcinoma en primer término microscópicamente invasivo y, posteriormente, con invasión evidente³.

Así como otros tumores neuroendocrinos, el CMT produce distintas sustancias biógenas como calcitonina (CT), antígeno carcinoembrionario (CEA), serotonina y cromogranina A, que pueden generar síntomas relacionados a la hipersecreción, como diarrea. La sustancia más frecuentemente elevada, la calcitonina, puede utilizarse para complementar el diagnóstico⁴, evaluar la eficacia del tratamiento y monitorear la progresión de la enfermedad o recurrencia⁵.

El 60-75% de los CMT son esporádicos^{3,6} y el resto derivan de una mutación germinal en el proto-oncogén de reordenamiento durante la transcripción (RET), como se observa en neoplasias endocrinas múltiples tipo 2A y 2B y síndrome de CMT familiar^{7,8}.

En caso de enfermedad localizada, el tratamiento es la tiroidectomía total asociada a linfadenectomía, con tasas de curación bioquímica (normalización de marcadores séricos de calcitonina y CEA) del 40%. No obstante, el riesgo de recurrencia tardía en pacientes con curación bioquímica es del 9%⁹.

Por su parte, aquellos que presentan mutaciones RET conocidas, deberían realizar tiroidectomía profiláctica y linfadenectomía en la infancia o al detectarse la mutación⁹.

La supervivencia a 10 años es del 75% en pacientes con enfermedad localizada y disminuye a 40% en los casos con enfermedad localmente avanzada o metastásica. Las respuestas objetivas alcanzadas con radioterapia o quimioterapia son escasas en CMT avanzado.

El advenimiento de los ITQ ha modificado la evolución natural de la enfermedad. Vandetanib y cabozantinib han demostrado beneficio en supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta y supervivencia libre de recaída bioquímica^{10,11}. Otros inhibidores como sunitinib y sorafenib también han sido evaluados en este contexto.

El objetivo principal de este estudio fue analizar las características clínico-patológicas y moleculares de los pacientes con CMT que realizaron tratamiento con ITQ y posterior seguimiento en el Instituto Alexander Fleming. Entre los objetivos secundarios, se evaluó toxicidad, adherencia y eficacia del tratamiento.

Materiales y métodos

Se realizó en forma retrospectiva, observacional y descriptiva un análisis de los datos de pacientes con diagnóstico de MTC desde enero de 2008 a mayo de 2016 en el Instituto Alexander Fleming, Ciudad de Buenos Aires.

La evaluación de la respuesta dependía de parámetros clínicos asistenciales considerados por el médico tratante. Las herramientas utilizadas se limitaron a evaluación física, sérica o iconográfica (ecografía, tomografía, centellograma óseo, resonancia magnética o PET/TC).

Los datos fueron ingresados en planilla Excel V.15.14 2015 y luego procesados en SPSS statistics.

Resultados

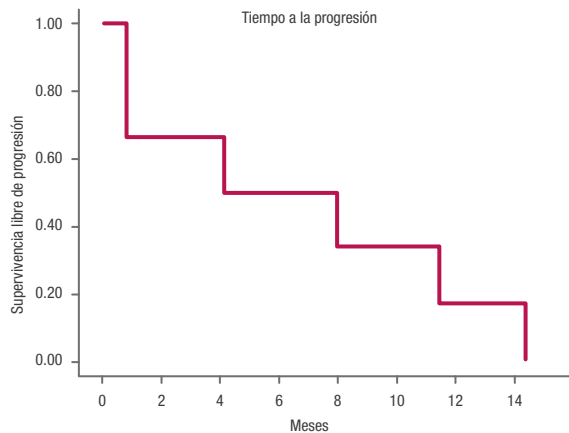
Se analizaron 6 pacientes con seguimiento mediano de 29 meses. Edad mediana: 49 (r36-73), 67% (4) de sexo masculino. Ninguno tenía antecedentes heredofamiliares. El 33% presentaba mutación del RET. El síntoma más frecuente al momento del diagnóstico fue la presencia de masa cervical. Todos fueron operados y uno de ellos recibió radioterapia adyuvante. Todos presentaron más de 2 sitios metastásicos, siendo los más frecuentes ganglionar (3), hepático (3) y óseo (2) (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas

| Característica poblacional (n=6) | |
|----------------------------------|--------------|
| Edad Md (años) | 49 (r 36-73) |
| Sexo | |
| Mujer | 4/6 |
| Hombre | 2/6 |
| Mutación RET | 2/6 |
| Sitios metastásicos | |
| Ganglios | 3/6 |
| Hígado | 3/6 |
| Hueso | 2/6 |
| Antecedentes familiares | 0/6 |

Dos requirieron tratamientos locorregionales (quimioembolización y radioterapia). Los valores medianos de CEA y calcitonina, previos al inicio del tratamiento con ITQ, fueron de 256.50 ng/ml y 2658.50 ng/ml respectivamente. El tiempo mediano de duplicación de los marcadores (desde la cirugía) fue de 22.9 meses. El tiempo al inicio del tratamiento con ITQ fue de 6.6 meses.

Los ITQ más utilizados fueron: vandetanib (3), sorafenib (2) y sunitinib (1). Un 50% inició tratamiento con dosis plenas. Las toxicidades en 2/6 pacientes fueron diarrea G1 y síndrome mano pie/mucositis G3-G4 en 3/6, los que requirieron reducción de dosis. El intervalo libre de progresión mediano luego del inicio con ITQ fue de 4.1 meses (Figura 1). Se observó enfermedad estable en 2/6 y progresión de enfermedad en 1/6. Un paciente realizó tratamiento posterior a ITQ con 5FU-epidoxorrubicina-dacarbazina (Tabla 2).

Figura 1. Tiempo libre a la progresión: 4.1 meses**Tabla 2.** Características del tratamiento

| | |
|--|-----------------------------|
| Tratamiento primario | |
| Cirugía | 5/6 |
| Cirugía+ RT | 1/6 |
| Tratamiento locoregional | |
| Quimioembolización / RT | 2/6 |
| Marcadores | |
| Calcitonina pretratamiento (md) | 3197.50 pg/ml (r 907-20000) |
| CEA pretratamiento (md) | 460.5 ng/ml (R 88-1028.3) |
| Toxicidad | |
| Síndrome mano-pie/mucositis (G3-G4) | 3/6 |
| Diarrea (G1) | 2/6 |
| Tiempo de inicio a ITQ (md) | 6.6 meses |
| Tiempo de dup. de marcadores (md) | 22.5 meses (r 2.56- 47.06) |
| ITQ | |
| Vandetanib | 3/6 |
| Sunitinib | 1/6 |
| Sorafenib | 2/6 |

dup.: duplicación

Discusión

El cáncer medular de tiroides ha demostrado ser refractario a terapias sistémicas. Combinaciones de quimioterapia, inmunoterapia y otros fármacos han sido probadas en CMT, pero fueron ineficaces en demostrar beneficio o permanecieron en las primeras fases del desarrollo.

En los primeros estudios con doxorubicina monodroga, la tasa de respuesta fue del 20-30% con corta duración de la respuesta y SLP. Por su parte, con combinaciones de citostáticos como dacarbazina, estreptozocina y 5-fluorouracilo o dacarbazina, ciclofosfamida y vincristina, tampoco se obtuvieron resultados favorables.

El manejo de los pacientes con rápida evolución de la enfermedad locoregional o a distancia, se modificó a partir de los estudios con ITQ.

El estudio fase III publicado en el año 2012 en *Journal of Clinical Oncology* demostró que vandetanib vs. placebo beneficiaba a los pacientes en términos de SLP (HR 0.46, beneficio estimado de prolongación de SLP de 11 meses de diferencia). Asimismo, este inhibidor de RET, VEGFR, EGFR daba mayor tasa de respuesta parcial (45% vs. 13%) con una toxicidad aceptable (principalmente diarrea, hipertensión arterial, rash, prolongación QT).

En 2013, cabozantinib vs. placebo demostró beneficio en supervivencia libre de progresión (HR 0.28) y respuesta parcial (27%).

Si bien otros ITQ no han sido valorados en estudios fase III, las guías NCCN sugieren considerar sorafenib, sunitinib y pazopanib, en caso de no poder utilizar vandetanib o cabozantinib. En estudios no aleatorizados, sorafenib mejoró los síntomas y los valores de hipercalcitoninemia en pacientes CMT metastásico¹². En informes de casos, sunitinib ha demostrado beneficio clínico^{13,14}.

En nuestro estudio, el fármaco más utilizado fue vandetanib y, en menor medida, otros ITQ (sunitinib y sorafenib). Estos últimos fueron indicados previamente a los estudios aleatorizados con vandetanib y cabozantinib.

Si bien la SLP es menor a lo comunicado, algunos pacientes se beneficiaron de los ITQ con respuestas duraderas.

La principal toxicidad fue similar a la informada en la bibliografía (síndrome mano-pie y diarrea). El adecuado manejo de las toxicidades con eventual reducción de dosis o suspensión transitoria del fármaco permite la continuidad del tratamiento.

En conclusión, evaluamos nuestra experiencia institucional en el tratamiento de esta enfermedad infrecuente. En la práctica diaria, nuestros pacientes no son seleccionados como en los estudios clínicos. El corto tiempo de seguimiento y la variabilidad de las drogas utilizadas podrían justificar el escaso tiempo a la progresión evidenciado, respecto a lo publicado en la bibliografía. El uso de los ITQ es factible con el adecuado manejo de las toxicidades.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Baloch ZW, LiVolsi VA. Prognostic factors in well-differentiated follicular-derived carcinoma and medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2001; 11: 637-45.
2. Wolfe HJ, Melvin KE, Cervi-Skinner SJ, *et al.* C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1973; 289: 437-41.
3. Pelizzo MR, Boschini IM, Bernante P, *et al.* Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 493-7.
4. Fugazzola L, Pinchera A, Luchetti F, *et al.* Disappearance rate of serum calcitonin after total thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma. *Int J Biol Markers* 1994; 9: 21-4.
5. Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, *et al.* Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 534-42.
6. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000; 88: 1139-48.
7. Rendl G, Manzl M, Hitzl W, Sungler P, Pirich C. Long-term prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 497-505.
8. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, *et al.* Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 265-73.
9. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, *et al.* Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19: 565-612.
10. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, *et al.* Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III Trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 134-41.
11. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, *et al.* Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3639-46.
12. Kober F, Hermann M, Handler A, Krotka G. Effect of sorafenib in symptomatic metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (suppl 18): 14065.
13. Cleary JM, Sadow PM, Randolph GW, *et al.* Neoadjuvant treatment of unresectable medullary thyroid cancer with sunitinib. *J Clin Oncol* 2010; 28: e390-2.
14. Bugalho MJ, Domingues R, Borges A. A case of advanced medullary thyroid carcinoma successfully treated with sunitinib. *Oncologist* 2009; 14: 1083-7.

NEOADYUVANCIA EN CÁNCER DE MAMA. VARIACIONES EN LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES HORMONALES

Jeannette Burton, Marcos Liguori, Ezequiel Slutsky, Adriana Menocal, Diego Enrico, Mónica López, Adrián Hannois

Servicio de Oncología Clínica, Hospital Interzonal Gral. de Agudos Eva Perón, San Martín, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Jeannette Burton, Av. San Martín 3264, 1416 Buenos Aires, Argentina
e-mail: jeannyburton@msn.com

Resumen

El objetivo fue valorar la influencia de la quimioterapia neoadyuvante (QNA) en la modificación de la expresión de receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP).

Mediante una revisión retrospectiva de historias clínicas fueron identificadas 52 mujeres con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante en el hospital Eva Perón de San Martín, entre diciembre de 2005 y junio de 2015. Se estudió la expresión de receptores hormonales (RH) en el material de biopsia y sobre la pieza quirúrgica después del tratamiento neoadyuvante. Se realizó una valoración semicuantitativa de la intensidad de tinción para los receptores hormonales, considerándose negativas aquellas muestras con menos del 10% de las células teñidas.

De las 51 pacientes, 30 de ellos presentaron respuesta parcial (RPa), 17 enfermedad estable (EE) y 4 progresión de enfermedad (PE). Si comparamos las muestras pre y post tratamiento, 32 (62.7%) no presentaron cambios en el grado histológico según el *score* de Nottingham, 9 (17.6%) disminuyeron su grado y 10 (19.6%) lo aumentaron. Respecto al estatus de RH hormonal, se mantuvo sin cambios en 34, 2 positizaron los RH y 4 los negativizaron. Al valorar cada receptor de forma independiente, se aprecia positividad en 4 casos para RE y en 5 para RP. La negativización se produce en 4 casos para RE y 9 casos para RP. Se mantienen sin cambios 42 casos para RE y 37 RP.

La exposición a la quimioterapia neoadyuvante se acompañó de cambios en la expresión de RH en un número reducido de casos, predominando dichos cambios en los RP.

Palabras clave: cáncer de mama, terapia neoadyuvante, receptores de estrógeno, receptores de progesterona

Abstract

The aim was to assess the influence of neoadjuvant chemotherapy on the modification of estrogen receptors (ER) and progesterone receptors (PR).

A retrospective review of clinical records identified 52 women with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy at the Hospital Eva Perón de San Martín between December 2005 and June 2015. The expression of hormone receptors (HR) in the biopsy material and on the surgical specimen after neoadjuvant treatment, was studied. A semi-quantitative assessment of the intensity of staining for the hormonal receptors was performed, with negative samples being those with less than 10% of the stained cells.

Of the 51 patients, 30 of them presented partial response, 17 stable disease and 4 disease progression. Comparing the pre and post treatment samples, 32 (62.7%) did not present changes in histological grade according to the Nottingham score, 9 (17.6%) decreased their grade and 10 (19.6%) increased it. Regarding HR status, it remained unchanged in 34, 2 positivized the HR and 4 negativized them. In an independent evaluation of each receptor, positivization is seen in 4 cases for RE and 5 for PR. Negativization occurs in 4 cases for RE and 9 cases for PR. Forty two cases remain unchanged for RE and 37 PR.

The exposure to neoadjuvant chemotherapy was accompanied by changes in the expression of hormone receptors in a small number of cases, predominating these changes in PR.

Key words: breast cancer, neoadjuvant therapy, estrogen receptors, progesteron receptors

Introducción

El cáncer de mama es el segundo cáncer más frecuente en el mundo y el primero entre las mujeres¹. En la Argentina, la tasa de mortalidad es de 17.5 casos/100.000 habitantes².

La búsqueda de factores predictivos y pronósticos en el cáncer de mama continúa siendo el eje de múltiples ensayos.

Algunos factores, como la expresión de receptores hormonales (RH) y la sobreexpresión del HER-2, son tanto pronósticos como predictivos³.

Los ganglios linfáticos axilares son el principal factor pronóstico en el cáncer de mama no metastásico⁴, y su estado determina, en parte, la terapia adyuvante sistémica⁵.

Actualmente, la terapia sistémica previa a la cirugía (quimioterapia neoadyuvante) está estandarizada como tratamiento para algunos estadios de cáncer de mama.

La quimioterapia neoadyuvante (QNA), fue definida por primera vez a finales de los años setenta⁶. El objetivo principal era mejorar la resecabilidad en el cáncer de mama (CM) localmente avanzado, reduciendo el tamaño tumoral⁷.

Actualmente la QNA ya no se limita a la enfermedad localmente avanzada, si bien sigue siendo la terapia estándar en este grupo de pacientes⁸.

En los últimos años se ha comenzado a estudiar su utilidad como factor pronóstico en aquellos pacientes con respuesta patológica completa⁹.

Las variables biológicas y anatomopatológicas tumorales en las muestras pre y post quimioterapia fueron evaluadas en numerosos estudios con resultados controvertidos.

El objetivo de este trabajo es valorar la influencia de la QNA en la modificación de la expresión de receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP) y grado histológico tumoral.

Materiales y métodos

Mediante una revisión retrospectiva de historias clínicas fueron identificadas 52 mujeres con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante, las mismas fueron diagnosticadas en el hospital Eva Perón de San Martín entre diciembre de 2005 y junio de 2015.

Se estudió la expresión de RH en el material de biopsia y sobre la pieza quirúrgica, después del tratamiento neoadyuvante. Se realizó una valoración semicuantitativa de la intensidad de tinción para los RH considerándose negativas aquellas muestras con menos del 10% de las células teñidas.

Se propusieron cuatro grupos de estudio: A: sin cambios en la intensidad, B: variaciones en la intensidad entre 1-10 %, C: variaciones entre 11-50% y D: variaciones mayores al 50%.

Las pacientes sin informes histopatológicos completos pre y post QNA, y sin la correcta valoración de los RE y RP fueron excluidas.

Una presentó respuesta patológica completa, quien fue excluida de los análisis por no ser posible la evaluación de los RH y el grado en la muestra de la pieza quirúrgica.

Resultados

La edad media fue de 55 años (rango 35-91), 20 premenopáusicas y 32 postmenopáusicas.

Dieciocho realizaron un régimen basado en antraciclinas, 29 antraciclinas y taxanos, 4 recibieron inhibidores de la aromatasa. La restante fue tratada con CMF.

A 6 se les realizó tumorectomía, mientras que a 46 mastectomía radical modificada, en ambos casos, con vaciamiento axilar.

De las 51 pacientes: 30 presentaron respuesta parcial (RPa), 17 enfermedad estable (EE) y 4 progresión de enfermedad (PE).

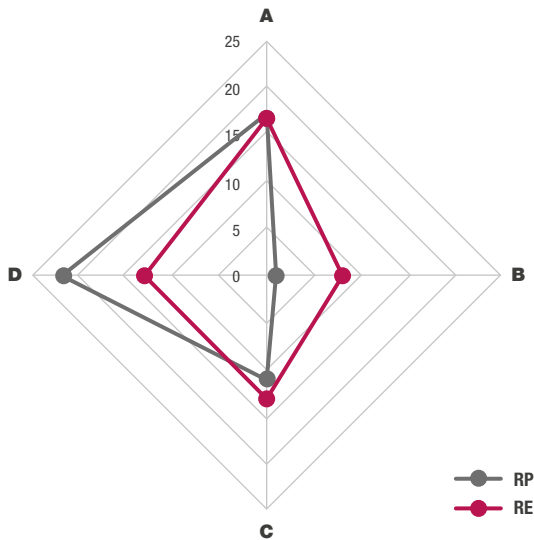
Al comparar las muestras pre y post tratamiento, 32 (62.7%) de las 51 no presentaron cambios en el grado histológico según el *score* de Nottingham. Nueve (17.6%) disminuyeron su grado y 10 (19.6%) lo aumentaron.

Respecto al estatus hormonal, se mantuvo sin cambios en 34, 2 positivizaron ambos RH y 4 los negativizaron. Once tuvieron variaciones discordantes (ascenso de uno y descenso de otro).

Al valorar cada receptor de forma independiente, se apreció positivización en 4 casos para RE y en 5 para RP. La negativización se produjo en 4 casos para RE y 9 casos para RP. Se mantuvieron sin cambios 42 casos para RE y 37 RP (Tabla 1, Figura 1).

Tabla 1. Modificación en el estatus hormonal

| | RH | RE | RP |
|--------------------|----|----|----|
| Sin cambios | 34 | 42 | 37 |
| Negativo | 4 | 4 | 9 |
| Positivo | 2 | 4 | 5 |

Figura 1. Distribución por grupos según la variación en la intensidad de la expresión de los receptores hormonales

RH: receptores hormonales; RE: receptores de estrógeno; RP: receptores de progesterona

Respecto a la distribución por grupos (Tabla 2):

- Grupo A: 17 (33.3%) tanto el subgrupo de RE como RP.
- Grupo D: 13 (25.5%) en los RE, y 22 (43.1%) en los RP.
- Grupo C: 13 (25.5%) en el subgrupo de RE, y 11 (21.6%) en el grupo de RP.
- Grupo B: 8 (15.7%) en los RE y 1 (2%) en los de RP.

Tabla 2. Distribución por grupos según la variación en la intensidad de la expresión de los receptores hormonales

| | | Sin modificaciones | 1-10% | 11-50% | + del 50% |
|-------|---|--------------------|-------|--------|-----------|
| Grupo | | A | B | C | D |
| RE | N | 17 | 8 | 13 | 13 |
| | % | 33.3 | 15.7 | 25.5 | 25.5 |
| RP | N | 17 | 1 | 11 | 22 |
| | % | 33.3 | 2 | 21.6 | 43.1 |

RE: receptores de estrógeno; RP: receptores de progesterona

Discusión

Con el uso creciente de la QNA, se ha planteado cuál es el efecto, si es que existe, del tratamiento sobre tales parámetros, ya que un cambio en su expresión podría tener un impacto en la terapia adyuvante.

El efecto de la QNA (sobre la intensidad de expresión de los receptores) se investigó en el presente artículo, en vista de los resultados contradictorios presentes en la literatura.

Algunos autores, como Taucher y col.¹⁰ documentaron los cambios en el estatus de los RE y RP post-QNA. Dicho estudio incluía 214 pacientes que recibieron QNA. El 14% que era RE-positivo en la biopsia inicial, fueron RE-negativo en la revisión de la muestra de resección quirúrgica. Del mismo modo, el 51.7% que era RP-positivo en la biopsia inicial, fueron RP-negativo en la resección. Estos hallazgos se compararon con los del grupo control que no recibió terapia preoperatoria.

Para los controles, se encontró que el 5.4% de los pacientes inicialmente RE-positivos y el 26.8% inicialmente RP-positivos, eran negativos después de la evaluación de la muestra de resección quirúrgica.

Estas diferencias entre los que recibieron tratamiento neoadyuvante y los del grupo control, fueron estadísticamente significativas.

Otras series no han apoyado el concepto de que el estado de los RH cambia con la administración de QNA¹¹.

Arens y col.¹², compararon un grupo de 25 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con grupo control de 30 que no recibieron ningún tratamiento preoperatorio.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la muestra de la biopsia y la muestra reseçada, con respecto a la expresión de los RH.

Es interesante observar que tanto en la serie de Taucher¹⁰ como en la de Arens¹², presentaron cierto grado de cambio en el estado de los receptores en los grupos control.

Esto sugiere que el muestreo de tejidos puede desempeñar algún papel en la variación del estado del receptor entre la muestra de la biopsia y de la resección quirúrgica.

En nuestro trabajo, si bien observamos variación en la intensidad de los RH, los mismos no fueron enfrentados a un grupo control. Observamos que los RP fueron los que mayor variación presentaron, con una negativización del 17.6% (9 pacientes) similar a lo observado en el trabajo de Taucher pero con menor frecuencia.

En el presente estudio no se ha evaluado la relación entre la variación de la expresión de receptores con el tipo de respuesta a la QNA, esto debería evaluarse en futuros trabajos.

En conclusión, observamos que la exposición de las pacientes a la QNA se acompañó de cambios en la expresión de RH en un número reducido, predominando dichos cambios en los RP.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No 11 .Lyon, France: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer; 2013. En: <http://globocan.iarc.fr>; consultado el 10/02/2017.
2. SIVER/INC – Ministerio de la Nación en base a registros de mortalidad de la DEIS. Argentina, 2016. En <http://www.msal.gov.ar/inc/acerca-del-cancer/incidencia>; consultado el 10/02/2017.
3. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 2004; 9: 606-16.
4. Campbell HE, Gray AM, Harris AL, Briggs AH, Taylor MA. Estimation and external validation of a new prognostic model for predicting recurrence-free survival for early breast cancer patients in the UK. *Br J Cancer* 2010; 103: 776-86.
5. Saurel CA, Patel TA, Perez EA. Changes to adjuvant systemic therapy in breast cancer: a decade in review. *Clin Breast Cancer* 2010; 10: 196-208.
6. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, *et al.* Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672-85.
7. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, *et al.* Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26: 778-85.
8. Daidone MG, Silvestrini R, Luisi A, *et al.* Changes in biological markers after primary chemotherapy for breast cancer. *Int J Cancer* 1995; 61: 301-5.
9. Colleoni M, Orvieto E, Nolé F, *et al.* Prediction of response to primary chemotherapy for operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35: 574-9.
10. Taucher S, Rudas M, Gnant M, *et al.* Sequential steroid hormone receptor measurements in primary breast cancer with and without intervening primary chemotherapy. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 91-8.
11. Adams AL, Eltoum I, Krontiras H, Wang W, Chhieng DC. The effect of neoadjuvant chemotherapy on histologic grade, hormone receptor status, and Her2/neu status in breast carcinoma. *Breast J* 2008; 14: 141-6.
12. Arens N, Bleyl U, Hildenbrand R. HER2/neu, p53, Ki67, and hormone receptors do not change during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Virchows Arch* 2005; 446: 489-96.

CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE OROFARINGE. EXPERIENCIA INSTITUCIONAL

Federico Cayol¹, Inés Pucella¹, Marcelo Figari², José María Lastiri¹

¹Servicio de Clínica Médica, Sección Oncología, ²Servicio Cirugía, Sección Cabeza y Cuello, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Federico Cayol, Hospital Italiano de Buenos Aires, J. D. Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina
e-mail: federico.cayol@hospitalitaliano.org.ar

Resumen

Los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello (CECC), son un grupo poco frecuente de neoplasias, en los Estados Unidos representan el 3.2% de todos los cánceres^{1,2}.

Si bien su frecuencia global se encuentra en disminución, los tumores localizados en la orofaringe han aumentado de forma considerable².

El virus del papiloma humano (HPV) es responsable de este aumento.

Se ha descrito que los tumores de orofaringe, asociados al HPV, ocurren en pacientes más jóvenes, con enfermedad de bajo volumen a nivel del tumor primario, pero elevada incidencia de metástasis ganglionares, con adenopatías quísticas^{2,3}.

La detección del virus del HPV, por inmunohistoquímica (IHQ) o por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son factores pronósticos importantes que siempre deben ser tenidos en cuenta para el tratamiento de estos tumores³.

Palabras clave: carcinoma de cabeza y cuello, carcinoma de orofaringe, virus del papiloma humano

Abstract

Epidermoid carcinomas of the head and neck are a rare group of tumors, in the United States they account for 3.2% of all cancers.

Although their overall frequency is decreasing, tumors located in the oropharynx have increased considerably.

Human papillomavirus (HPV) is responsible for this increase.

It has been described that oropharyngeal tumors, associated with HPV, occur in younger patients, with low volume disease at the primary tumor level but a high incidence of lymph node metastases, with cystic lymphadenopathy.

Detection of HPV virus by immunohistochemistry (IHC) or polymerase chain reaction (PCR) are important prognostic factors that should always be taken into account for the treatment of these tumors.

Key words: head neck carcinoma, oropharyngeal cancer, human papillomavirus

Introducción

Los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, son un grupo poco frecuente de neoplasias, en los Estados Unidos representan el 3.2% de todos los cánceres^{1,2}.

Si bien su frecuencia global se encuentra en disminución, los tumores localizados en la orofaringe han aumentado de forma considerable².

Se sabe, en la actualidad, que el HPV es el factor etiológico que explica esto².

Se reconoce a los tumores de orofaringe como un grupo particular de neoplasias de cabeza y cuello, con un pronóstico y respuesta al tratamiento específicos⁴.

El pronóstico de estos pacientes está determinado por el estadio, el estatus del HPV y el hábito tabáquico^{5,21-23,25,26}.

Se ha clasificado a los pacientes con carcinoma orofaríngeo en 3 categorías⁶:

- Riesgo bajo: tumor HPV+ y no tabaquista o tabaquista y N0-2a: supervivencia global (SG) 3 años 93%.

- Riesgo intermedio: tumor HPV+ y tabaquista, N2b-N3 o no HPV y no tabaquista y T2-3: SG 3 años 70.8%.
- Riesgo alto: tumor no HPV y tabaquista o no HPV, no tabaquista y T4: SG 3 años 46.2%.

En el último año, Dahlstrom y otros autores, han propuesto un nuevo TNM para los carcinomas epidermoides de orofaringe relacionados a HPV^{5,7-9,21-23,25,26}.

El método estándar para la detección del HPV es la hibridación *in situ* o la PCR. Sin embargo, hay subrogantes validados para evaluar el estatus del HPV (PCR carga viral de HPV-16 y/o inmunohistoquímica para detectar p16) que son usados comúnmente en la práctica clínica^{3,9,10,11}.

El objetivo de este trabajo es describir la población de pacientes con carcinoma epidermoide de orofaringe, tratados en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), entre 2010-2015. Se analizaron los factores pronósticos relacionados con una mejor SG y supervivencia libre de enfermedad (SLE).

Materiales y métodos

Se revisaron las historias clínicas de la Sección Oncología del HIBA desde el 2010 hasta el 2015, del registro sistemático retrospectivo-prospectivo de esta enfermedad.

Se realizó la descripción de las características de los pacientes, de los tumores y los tratamientos realizados.

Evalúamos la presencia del HPV por IHQ para p16 o por amplificación ADN HPV mediante PCR.

Se obtuvieron las curvas de SG y SLE por método de Kaplan Meier y los resultados obtenidos se analizaron con *log Rank test*. Se utilizaron *test* de asociación para evaluar factores pronósticos.

Resultados

Se identificaron 52 pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de orofaringe.

La edad mediana fue de 63 años (rango 30-85), 54% sexo masculino (28/52).

Con respecto a los factores de riesgo, se detectó consumo reiterado de alcohol en 27% (14/52) y tabaquismo 73% (38/52).

El 100% (52/52) de los casos, presentó carcinoma epidermoide de orofaringe.

La sub localización fue: base de la lengua 35% (18/52), amígdala 61.5% (32/52) y paladar blando 2% (1/52).

Un paciente debutó como primario de origen desconocido, con adenopatías cervicales y p16+ en la IHQ, por lo que se interpretó como secundario a HPV y de origen orofaríngeo.

El estadio a la presentación fue: I 2% (1/52), II 11% (6/52), III 25% (13/52), IVa 52% (27/52), IVb 8% (4/52) y metástasis a distancia 2% (1/52).

Categoría T: T1 10% (5/52), T2 43% (22/52), T3 33% (17/52), T4a 12% (6/52) y en un paciente se presentó como primario oculto (2%).

Categoría N: sin adenopatías 25% (13/52), N1 19% (10/52), N2a 15% (8/52), N2b 29% (18/52), N2c 6% (3/52) y N3 6% (3/52).

Se pudo evaluar la presencia de HPV por IHQ o PCR en el 79% de la población. Fueron HPV positivo diagnosticado por alguno de los métodos el 27% de los casos (19/52), 10% negativo y desconocido 63% (33/52).

El estatus de p16 fue positivo en el 27%, p16 negativo 10%, y desconocido 63%.

El estatus según PCR fue HPV positivo 50%, negativo 29% y desconocido 21%.

Se los dividió en Grupo 1: p16 negativo/HPV PCR positivo, negativo, desconocido 73% (38/52) y Grupo 2: p16 positivo/HPV positivo, negativo y desconocido 27% (14/52).

Realizó tratamiento con cirugía el 25% (13/52), de los cuales 77% realizó posteriormente radioterapia adyuvante (10/13) y 23% no (3/13).

El 73% del total recibió radioterapia definitiva como modalidad local de tratamiento (38/52).

De estos pacientes, en el 79% se pudo evaluar la respuesta al tratamiento de quimiorradioterapia (30/38).

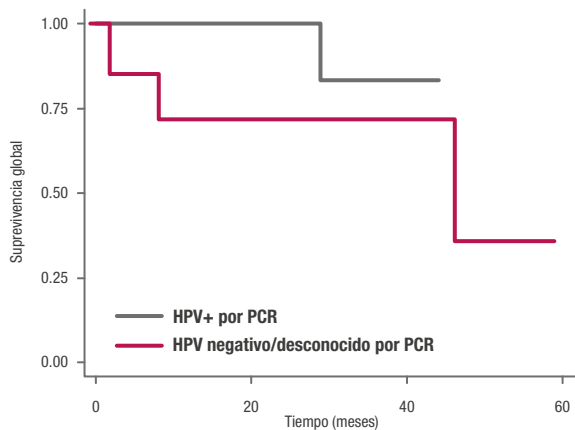
Se observó respuesta completa en el 83.3% de los casos (25/30) y el resto presentó persistencia de enfermedad y/o progresión 16.7% (5/30).

La SG mediana y SLE mediana no fue alcanzada (mediana de seguimiento de 29 meses).

Se analizó la SG de acuerdo a si el estatus de p16 o de PCR HPV era positivo vs. negativo, se observó una tendencia a la mejor supervivencia en ambos análisis (Figura 1).

No se observó la significancia estadística para el estadio tumoral, estadio N y tabaquismo.

Figura 1. Curva de Kaplan Meier para supervivencia global en meses, análisis de subgrupo HPV positivo vs. negativo/desconocido por PCR



Discusión

Tradicionalmente los CECC han sido entendidos como una entidad homogénea, esto se debe, en parte, a que se atribuía su carcinogénesis exclusivamente al tabaco, al alcohol, y al comportamiento biológico, en el que la recurrencia predominante era la locorregional.

Durante los años 80 y 90, surgieron evidencias de que una fracción creciente de carcinomas epidermoides de orofaringe (70% en EE. UU.) se asociaban con infección por HPV, particularmente subtipo 16¹²⁻¹⁴.

En la actualidad, los CECC son estratificados en 2 grupos principales: aquellos causados por infección por HPV y los que no. La diferencia pronóstica entre un grupo y el otro es la más importante. Estudios Fase III, han demostrado que los tumores HPV relacionados conllevan la mitad del riesgo de morir que aquellos que son HPV negativos^{5,16-18}. Esta diferencia en supervivencia es independiente de la modalidad terapéutica del tumor primario⁷.

El estatus HPV del tumor ha sido, de forma consistente, el determinante pronóstico más importante de la SG^{5,19-21}, sobrepasando la influencia de factores pronósticos anatomopatológicos más tradicionales del TNM⁵.

Notablemente, la distribución del TNM también difiere en los tumores HPV positivos, los cuales se asocian a menor estadio T (Tx-T2) y mayor estadio N (N2a y N3). En relación a esto, en EE. UU. se ha observado una significativa migración de estadios en los carcinomas epidermoidea de orofaringe

(menor estadio T y mayor estadio N) en relación a un aumento de la incidencia de tumores HPV positivos^{22,23}, llevando a la observación paradójica de que la supervivencia se incrementó a pesar del aumento de pacientes con diagnóstico de tumores más avanzados por TNM^{22,24}. Otro ejemplo de esto es el beneficio en supervivencia observado en los pacientes con estadio N2a vs. N0²¹, probablemente en relación a las metástasis ganglionares, quísticas y en los tumores HPV positivos. Claramente, el HPV alteró la relación entre el estadio anatómico del TNM y el pronóstico, lo que conlleva un problema para la toma de decisiones terapéuticas.

Actualmente hay consenso uniforme sobre la necesidad de revisión del sistema de estadificación del TNM en la población con carcinoma epidermoide de orofaringe, HPV positivo.

A propósito de esto, se observó que el antecedente de tabaquismo es un factor de mal pronóstico en esta población^{22,25}.

En nuestra serie se pudo observar una tendencia a la mejoría en las tasas de supervivencia en el subgrupo HPV positivo (P16 o PCR), si bien no alcanzó significancia estadística. Probablemente esto se deba, en parte, al tamaño de nuestra muestra, al limitado número de eventos y a la alta incidencia de tabaquismo de nuestra población.

Bibliografía

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63:11-30.
2. Mendenhall WM, Werning JW, Pfister DG: Treatment of head and neck cancer. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 729-80.
3. Vokes EE, Agrawal N, Seiwert TY. HPV-associated head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv344.
4. Okami K. Clinical features and treatment strategy for HPV-related oropharyngeal cancer. *Int J Clin Oncol* 2016; 21: 827-35.
5. Jelihovschi I, Bidescu AC, Tucaliuc SE, Iancu LS. Detection of human papilloma virus in head and neck squamous cell carcinomas: a literatura review. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2015; 119: 502-9.
6. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 24-35.
7. Dahlstrom KR, Garden AS, William WN Jr, Lim MY, Sturgis EM. Propose staging system for patients with HPV-related oropharyngeal cancer based on nasopharyngeal cancer N categories. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1848-54.
8. Gillison ML. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer stage. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1833-5.

9. Horne ZD, Glaser SM, Vargo JA, *et al.* Confirmation of proposed human papillomavirus risk-adapted staging according to AJCC/UICC TNM criteria for positive oropharyngeal carcinomas. *Cancer* 2016; 122: 2021-30.
10. Rischin D, Young RJ, Fisher R, *et al.* Prognostic significance HPV and p16 status in patients with oropharyngeal cancer treated on a large international phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009; 27 (abstr 6004).
11. Shi W, Kato H, Pérez-Ordoñez B, *et al.* Comparative prognostic value of HPV16 E6 mRNA compared with in situ hybridization for human oropharyngeal squamous carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6213-21.
12. Snijders PJ, Cromme FV, van den Brule AJ, *et al.* Prevalence and expression of human papillomavirus in tonsillar carcinomas, indicating a possible viral etiology. *Int J Cancer* 1992; 51: 845-50.
13. Haraf DJ, Nodzinski E, Brachman D, *et al.* Human papilloma virus and p53 in head and neck cancer: clinical correlates and survival. *Clin Cancer Res* 1996; 2:755-62.
14. Wilczynski SP, Lin BT, Xie Y, Paz IB. Detection of human papillomavirus DNA and oncoprotein overexpression are associated with distinct morphological patterns of tonsillar squamous cell carcinoma. *Am J Pathol* 1998; 152: 145-56.
15. Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, Tramm T, Alsner J, Overgaard J. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol* 2011; 22:1071-7.
16. Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, *et al.* Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1992-8.
17. Rischin D, Young RJ, Fisher R, *et al.* Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4142-8.
18. Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, *et al.* Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2102-11.
19. Kumar B, Cipolla MJ, Old MO, *et al.* Surgical management of oropharyngeal squamous cell carcinoma: Survival and functional outcomes. *Head Neck* 2016; 38 Suppl 1: E1794-802.
20. O'Sullivan B, Huang SH, Siu LL, *et al.* Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. *J Clin Oncol* 2013; 31: 543-50.
21. Rios Velazquez E, Hoebbers F, Aerts HJ, *et al.* Externally validated HPV-based prognostic nomogram for oropharyngeal carcinoma patients yields more accurate predictions than TNM staging. *Radiother Oncol* 2014; 113: 324-30.
22. Dahlstrom KR, Calzada G, Hanby JD, *et al.* An evolution in demographics, treatment, and outcomes of oropharyngeal cancer at a major cancer center: a staging system in need of repair. *Cancer* 2013; 119: 81-9.
23. Keane FK, Chen YH, Neville BA, *et al.* Changing prognostic significance of tumor stage and nodal stage in patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx in the human papillomavirus era. *Cancer* 2015; 121: 2594-602.
24. Das LC, Karrison TG, Witt ME, *et al.* Comparison of outcomes of locoregionally advanced oropharyngeal and non-oropharyngeal squamous cell carcinoma over two decades. *Ann Oncol* 2015; 26:198-205.
25. Huang SH, Xu W, Waldron J, *et al.* Refining American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control TNM stage and prognostic groups for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinomas. *J Clin Oncol* 2015; 33: 836-45.
26. Ward MJ, Mellows T, Harris S, *et al.* Staging and treatment of oropharyngeal cancer in the human papillomavirus era. *Head Neck* 2015; 37:1002-13.

EFICACIA DE LOS INHIBIDORES DE ALK EN DOS CASOS CON EVALUACIÓN POSITIVA POR INMUNOHISTOQUÍMICA Y NEGATIVA POR FISH

Pablo Mandó¹, Constanza Pérez de la Puente¹, Manglio Rizzo¹, Laura Leguina², Ruben Salanova², Yanina Powazniak², Carmen Puparelli¹, Reinaldo Chacón¹, Claudio Martín¹

¹ Instituto Alexander Fleming, ² Biomakers, Laboratorio de Patología Molecular, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Claudio Martín, Instituto Alexander Fleming, Av. Crámer 1180, 1426 Buenos Aires, Argentina
e-mail: cmmartin66@gmail.com

Resumen

En el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), la activación de ALK se produce por la formación de genes de fusión. El perfil clínico donde ocurre con más frecuencia corresponde a pacientes jóvenes, mayormente mujeres, no fumadores, histología de adenocarcinoma y ausencia de mutaciones de EGFR y KRAS. Su presencia se describe en el 3-10% de los CPCNP.

La importancia de la determinación de ALK radica en que identifica un subgrupo de pacientes con un comportamiento biológico diferente, en los cuales el tratamiento con inhibidores específicos, como el crizotinib, ceritinib o alectinib, es más eficaz que los convencionales. Las alteraciones moleculares de ALK pueden identificarse por hibridación *in situ* (ISH), por inmunohistoquímica (IHQ) y por RT-PCR, aunque el FISH es el procedimiento diagnóstico de referencia a nivel clínico.

Se examinaron 308 casos de CPCNP y se compararon los resultados por FISH e IHQ. De los 8 (3%) identificados con expresión positiva, sólo 6 presentaron el rearrreglo de ALK. Se presentan dos casos clínicos con ALK positivo por IHC y FISH negativo, uno presentó respuesta al tratamiento dirigido y otro no. A pesar de que el FISH es el *gold standard*, se acepta el uso de IHQ ya sea para definir conducta como único test o para *screening* y ulterior confirmación por FISH en los casos positivos. Estos dos casos con distinta respuesta al tratamiento con IHQ positiva pero FISH negativo, indican la ausencia de pautas, requiriendo de más conocimiento en el futuro para optimizar las conductas médicas.

Palabras clave: cáncer de pulmón de células no pequeñas, hibridación *in situ* por fluorescencia, inmunohistoquímica

Abstract

In non-small cell lung cancer, ALK activation is produced by gene fusion. The clinical scenario where this type of tumor appears more frequently is in young, female patients, without smoking history, adenocarcinoma histology and with no EGFR or KRAS mutation. It is described as 3 to 10% of non-small cell lung cancer cases.

The importance of ALK determinations lies in the identification of a subgroup of patients with a different biological behavior and sensible tumor to target therapy with ALK inhibitors. Molecular alterations of ALK can be determined by *in situ* hybridization, immunohistochemistry (IHC) and RT-PCR, FISH is the reference diagnostic procedure in clinical applications.

Were evaluated 308 cases of non-small cell lung cancer, and FISH and IHC results were compared. Eight (3%) cases presented positive expression, but only 6 of them presented ALK rearrangements. These two clinical cases of patients with IHC positive but FISH negative for ALK are presented, observing good clinical response in only one of them. Although FISH is considered the gold standard technique, IHC use is accepted for treatment decisions as a lone procedure or as screening with FISH confirmation in positive cases. These two particular cases express the absence of guidelines in this infrequent scenario, needing more knowledge in the future in order to take better medical decisions.

Key words: non-small cell lung cancer, fluorescent *in situ* hybridization, immunohistochemistry

Introducción

La alteración del gen *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) fue descrita por primera vez en 1989 al identificarse una translocación recíproca entre los cromosomas 2 y 5 en un grupo seleccionado de pacientes con linfoma¹. Posteriormente, se describió que esta translocación creaba un gen de fusión al combinar el extremo 5' del gen de la nucleofosmina con la región 3' de la quinasa. El gen ALK se localiza en el cromosoma 2 y codifica para un receptor transmembrana de la familia de los receptores de insulina y con homología con los receptores tirosina quinasa².

El receptor de ALK está formado por un dominio extracelular con un péptido señal amino-terminal, un dominio intracelular con un segmento yuxtamembranoso, donde se encuentra el lugar de unión para el sustrato-1 del receptor de insulina, y un dominio carboxi-terminal. Su activación produce la dimerización del receptor y transmisión de la señal al interior celular³. A pesar de su importancia terapéutica, su función fisiológica no está claramente definida.

Las alteraciones de este receptor están implicadas en diversos tipos de tumores, entre los que se incluyen linfomas no Hodgkin, rhabdomyosarcomas, neuroblastomas, carcinomas tiroideos anaplásicos y pulmonares.

En el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), la activación de ALK se produce por la formación de genes de fusión⁴. La fusión de ALK más frecuente es con el gen *EML4* (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4*), que codifica una proteína citoplasmática involucrada en la formación de microtúbulos. Se genera una inversión del brazo corto del cromosoma 2 [Inv (2) (p21p23)] que une los exones 1–13 de *EML4* a los exones 20–29 de ALK. La inversión cromosómica no siempre ocurre en la misma localización, por lo que se pueden formar diversas variantes, aunque todas las fusiones incluyen siempre el dominio intracelular con actividad tirosina quinasa de ALK codificada en el exón 20. A pesar de que la alteración de *EML4* puede localizarse en diferentes sitios, el dominio aminoterminal es necesario y suficiente para generar la actividad transformante oncogénica. En el CPCNP se han identificado más de trece variantes de *EML4*-ALK, siendo las más frecuentes la E13;A20 en 33% de los casos y E6a/b;A20 en 29%. Por otro lado, pueden darse fusiones de ALK con otros genes como TFG-11 y KIF5B⁵.

Todos estos reordenamientos generan una activación constitutiva del receptor ALK, mediante el cual se activan vías intracelulares en las que estarían involucradas ERK y STAT3.

El perfil clínico donde ocurren con mayor frecuencia los tumores de pulmón con fusión de ALK corresponde a pacientes jóvenes, mayormente mujeres, no fumadores, histología de adenocarcinoma y ausencia de mutaciones de EGFR y KRAS. Dentro de los adenocarcinomas son más comunes los patrones de tipo sólido-cribiforme, papilar o micropapilar y es muy característica la presencia de células en anillo de sello⁶. No obstante, se han descrito casos de alteración de ALK en todos los tipos de CPCNP, por lo que los rasgos clínicos o patológicos no deben ser los únicos indicadores para realizar el estudio que detecte la translocación⁷. La presencia de reordenamientos de ALK puede estar entre el 3 y el 10% de los CPCNP⁸.

La importancia de la determinación de ALK radica en que identifica un subgrupo de enfermos con cáncer de pulmón con un comportamiento biológico diferente, en los cuales el tratamiento con inhibidores específicos ofrece mayor eficacia que los tratamientos convencionales, como sucede en los pacientes con tumores EGFR mutados. En octubre de 2010 se publicaron los primeros resultados con la experiencia de crizotinib, un inhibidor dual de ALK y MET, en 82 pacientes con presencia de reordenamientos de ALK⁹. Se observó una tasa de respuesta del 57% y un control de la enfermedad en el 90%. En la publicación final de este estudio, fueron incluidos 149 pacientes que alcanzaron una tasa de respuesta del 60.8% (IC95% 52.3-68.9)¹⁰. Esta respuesta era independiente de la edad, género, estado general o línea de tratamiento. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 9.7 meses (IC95% 7.7-12.8) y la supervivencia a un año fue del 74.8% (IC95% 66.4-81.5). Posteriormente, un ensayo clínico fase III demostró la mayor actividad de crizotinib sobre quimioterapia con cisplatino y pemetrexed en primera línea (PROFILE 1014)¹¹. El espectro de drogas que actúan a este nivel ha ido creciendo a lo largo de los años y en la actualidad existen otras dos drogas aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) que tienen a ALK como *target* y que han demostrado eficacia en distintos escenarios: ceritinib y alectinib

Las alteraciones moleculares de ALK pueden identificarse por hibridación *in situ* (ISH), por inmunohistoquímica (IHQ) y por RT-PCR. El

ALK Break Apart FISH Probe Kit (Abbott Molecular, Des Plaines, IL) y el VENTANA ALK (D5F3) CDx Assay son las pruebas diagnósticas aprobadas por la FDA para el tratamiento *target*.

El FISH es el procedimiento diagnóstico de referencia a nivel clínico. Para definir una muestra como positiva, tiene que existir más de un 15% de células tumorales con señales divididas, en una muestra de al menos 60 células. El análisis por FISH presenta desafíos técnicos, incluyendo la inestabilidad de la señal y dificultades en el *score*. Consecuentemente, es un test que a pesar de ser el método de elección puede presentar falsos positivos y negativos.

La IHQ podría utilizarse como un método de *screening* inicial. Esta técnica emplea anticuerpos dirigidos contra la porción más distal del dominio tirosina quinasa de ALK, que se encuentra conservada en todos los reordenamientos y que constituye la parte activa de la molécula. La mayor parte de casos positivos presentan una tinción citoplasmática granular intensa y homogénea a lo largo del tumor, mientras que se considera un resultado negativo cuando hay ausencia total de tinción o una positividad muy débil. Se debe recordar el riesgo de resultados falsos negativos inherente a esta metodología y el alto valor predictivo positivo de las nuevas IHQ ultrasensibles, que harían innecesaria la confirmación posterior con FISH¹².

Se examinaron 308 casos de CPCNP y se compararon los resultados por FISH e IHQ. De los 8 (3%) de los casos identificados con expresión positiva, sólo 6 presentaron el rearreglo de ALK. La evaluación de ALK por IHQ fue realizada con el Ventana anti-ALK (D5F3) Rabbit monoclonal antibody (Roche, CE-IVD) usado en combinación con el OptiView DAB IHC Detection kit y OptiView Amplification Kit como una prueba de IHQ automatizada en el Ventana BenchMark XT slide stainer. ALK por FISH fue realizado usando el Vysis ALK Break Apart Probe kit (2p23/ALK translocation detection, Abbott, CE-IVD).

Se presentan dos pacientes con ALK positivo por IHQ y FISH negativo y diferentes respuestas clínicas a la terapia dirigida.

Caso clínico 1

Hombre de 54 años con antecedentes de dislipemia, hipertensión y tabaquista de 30 p/a, bajo tratamiento con amlodipina y atorvastatina. En octubre de 2015 comenzó con tos y febrícula vespertina, por lo que el 30/11/2015 se realizó TAC de tórax que presentó masa con invasión de

mediastino y arteria pulmonar, compromiso de grupos ganglionares 5, 6 y 7. Se realizó biopsia de adenopatía supraclavicular izquierda que evidenció adenocarcinoma moderadamente diferenciado. Completó la estadificación el 28/12/2015 con PET, presentando hipercaptación de FDG en masa pulmonar del lóbulo inferior izquierdo, ganglios supraclaviculares bilaterales, mediastino bilateral e imagen retroperitoneal (pilar izquierdo del diafragma) interpretándose como estadio IV. Inició tratamiento de quimioterapia con cisplatino 75 mg/m² y pemetrexed 500 mg/m², y luego del primer ciclo se recibió resultado de ALK+ por IHQ, por lo que se decidió rotar a crizotinib que inició el 2/2/2015. A la semana de tratamiento se internó por disnea con derrame pleural masivo izquierdo, requiriendo decorticación por VATS y sellado pleural. Posteriormente, se informó resultado de ALK por FISH, el cual fue negativo.

El 12/3/2015 se realizó la primera tomografía de evaluación de respuesta que mostró progresión ganglionar y pulmonar, por lo que se indicó quimioterapia con cisplatino 75 mg/m² y pemetrexed 500 mg/m².

Caso clínico 2

Mujer de 61 años con antecedentes de depresión y tabaquista de 18 p/a, bajo tratamiento con escitalopram y clonazepam. En noviembre de 2015 una radiografía, que luego se completó con tomografía computada, mostró una masa en el lóbulo inferior izquierdo e imagen ganglionar satélite. Se ampliaron los estudio con PET que evidenció SUV elevado en grupos ganglionares 6, 7 y 11 y nódulos pulmonares periféricos sospechosos de metástasis no hipercaptantes (SUV 1.4). Se realizó biopsia, en la anatomía patológica se informó un adenocarcinoma semidiferenciado con compromiso de pleura parietal y mediastinoscopia con compromiso de los ganglios 5 y 6. En la biopsia se observó translocación de ALK por IHQ pero con resultado de FISH negativo. Se decidió iniciar tratamiento con crizotinib

En un control de toxicidad se informó trastorno visual y epigastralgia, por lo que se suspendió el tratamiento transitoriamente, y se reinició a los 5 días.

Al momento de la evaluación, mostró respuesta parcial con disminución del volumen tumoral y mejoría clínica (Figuras 1 y 2).

Figura 1. Corte tomográfico sagital del Caso 2 mostrando: (A) lesiones tumorales al momento del diagnóstico y (B) su respuesta parcial luego del tratamiento con crizotinib

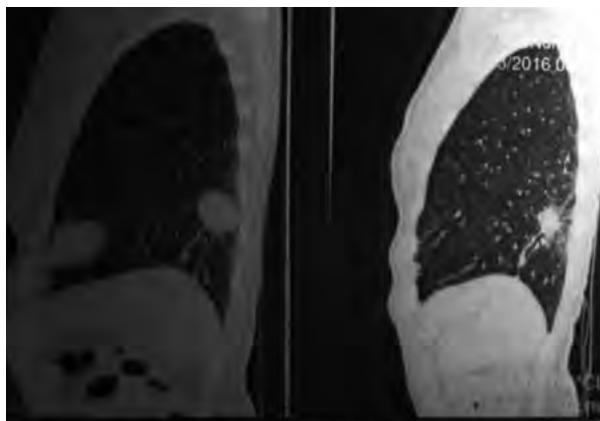
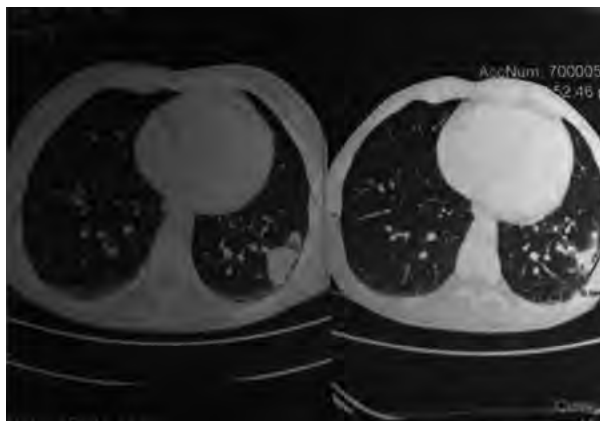


Figura 2. Corte tomográfico axial del Caso 2 mostrando: (A) lesión tumoral al momento del diagnóstico y (B) su respuesta parcial luego del tratamiento con crizotinib



Discusión

Numerosos estudios compararon las técnicas de IHQ y FISH¹³, indicando diversos rangos de precisión diagnóstica. Utilizando al FISH como *gold standard*, la IHQ muestra una sensibilidad que oscila entre 90-95% y especificidad entre 97-100%. Como en los casos descritos previamente, otros autores han notado que pacientes con FISH negativo pueden beneficiarse del tratamiento dirigido a este *target*. En un trabajo, el 32% de los pacientes detectados por *Next generation sequencing* fueron negativos por FISH, de los cuales el 55% mostró respuesta al crizotinib, poniendo en tela de juicio el rol de este método como *gold standard*¹⁴.

Un estudio con 3128 casos de CPCNP analizados mediante FISH e IHQ con Ventana-D5F3 demostró la presencia de patrones por FISH negativos o atípicos que se acompañaban de IHQ positiva¹⁵. Lo más valioso del trabajo es el hallazgo de pacientes con fusiones de EML4-ALK bajo rearrreglos complejos no detectados por FISH pero positivos por IHQ, que podrían potencialmente beneficiarse del tratamiento con crizotinib. El FISH definido por los entes reguladores, puede no detectar importante rearrreglos en ALK por la existencia de numerosas variantes y la específica definición del patrón positivo. Sus autores recomiendan el estudio combinado de rutina y el uso de métodos de confirmación como RT-PCR o *Next generation sequencing* para optimizar los resultados y la selección de pacientes candidatos a tratamientos.

A pesar de que el FISH es el *gold standard* actualmente, para detectar pacientes ALK positivos se acepta el uso de IHQ, ya sea para definir conducta como único test o para *screening* y ulterior confirmación con FISH en los casos positivos. Estos dos casos con distinta respuesta al tratamiento con IHQ positiva pero FISH negativo, indican la ausencia de pautas en este escenario poco frecuente, requiriendo de más conocimiento en el futuro para optimizar las conductas médicas.

Bibliografía

1. Le Beau MM, Bitter MA, Larson RA, *et al.* The t(2;5) (p23;q35): a recurring chromosomal abnormality in Ki-1-positive anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia* 1989; 3: 866-70.
2. Iwahara T, Fujimoto J, Wen D, *et al.* Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system. *Oncogene* 1997; 14: 439-49.
3. Souttou B, Carvalho NB, Raulais D, Vigny M. Activation of anaplastic lymphoma kinase receptor tyrosine kinase induces neuronal differentiation through the mitogen-activated protein kinase pathway. *J Biol Chem* 2001; 276: 9526-31.
4. Soda M, Choi YL, Enomoto M, *et al.* Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561-6.
5. Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, *et al.* KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinas identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 3143-9.
6. Nishino M, Klepeis VE, Yeap BY, *et al.* Histologic and cytomorphic features of ALK-rearranged lung adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2012; 25: 1462-72.
7. Thunnissen E, Bubendorf L, Dietel M, *et al.* EML4-ALK testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations. *Virchows Arch* 2012; 461: 245-57.
8. Sasaki T, Jänne PA. New strategies for treatment of ALK-rearranged non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 7213-8.

9. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, *et al.* Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-703.
10. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, *et al.* Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1011-9.
11. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, *et al.* First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 2167-77.
12. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, *et al.* Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 823-59.
13. McLeer-Florin A, Moro-Sibilot D, Melis A, *et al.* Dual IHC and FISH testing for ALK gene rearrangement in lung adenocarcinomas in a routine practice: a French study. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 348-54.
14. Ali SM, Ou S-HI, He J, *et al.* Identifying ALK rearrangements that are not detected by FISH with targeted next-generation sequencing of lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32(suppl): 8049a.
15. Li W, Zhang J, Guo L, Chuai S, Shan L, Ying J. Combinational Analysis of FISH and Immunohistochemistry Reveals Rare Genomic Events in ALK Fusion Patterns in NSCLC that Responds to Crizotinib Treatment. *J Thorac Oncol* 2017; 12: 94-10