



Revista Argentina

# de Cancerología

Volumen XXXVI - N° 1 - 2008

- Editada desde 1962
- 1993: Mención otorgada por la Biblioteca de la Facultad de Medicina de la U.B.A.
- Sociedad Argentina de Cancerología | Miembro de la Federación de Sociedades de Cancerología del Mercosur
- 1° Filial de la SAC USHUAIA

## Comisión Directiva 2008-2009

### Presidente

Dra. Clelia Vico

### Vicepresidente

Dra. Luisa Rafailovici

### Secretario General

Dra. Mónica Lopez

### Secretario de Actas

Dra. Liliana González

### Tesorero

Dr. Marcelo Blanco Villalba

### Director de Publicaciones

Dr. Guillermo Streich

### Vocales titulares

Dr. Eduardo Almira

Dra. Claudia Pazos

Dr. Ricardo Santos

Dr. Carlos Cardielo

### Organo de Fiscalización

Dra. Rosa Woscoboinik de Levin

Dr. Mario F. Bruno

### Past-Presidents

Dr. Norberto Brocato (1996-1997)

Dr. Antonio Guardo (1998-1999)

Dra. Silvia L. Jovtis (2000-2001)

Dra. Stella Maris Espora (2002-2003)

Dra. Clelia Vico (2004-2005)

Dra. Silvia L. Jovtis †

### Miembros Honorarios Nacionales

Dr. Carlos Reussi †

Dr. Roberto A. Garriz †

Dr. Juan J. Fontana †

Dr. Federico Pilheu

Dr. José J. Mayo

Dr. Juan J. Corbelle

Dr. Emilio Etala †

Dr. Bernardo Dosoretz

Dra. Ofelia T. de Estévez

Dr. Diego L. Perazzo

Dr. José Schavelzon

Dr. Salomón Barg †

Dr. José R. Pereira Quintana

Dr. Roberto A. Votta †

Dr. Roberto A. Estévez †

Dr. Mario F. Bruno

Dr. Amadeo Espeche

Dr. Silvio De Marco

Dr. Héctor La Ruffa

Dr. Armando Motto †

Dr. Juan Carlos Ahumada

Dr. Eleodoro Grato Bur †

Dr. Angel N. Braco †

### Miembros Correspondientes Extranjeros

Dr. Claudio Prieto (Paraguay)

Dr. Miguel Torres (Uruguay)

Dr. Hiram Silveira Lucas (Brasil)

Dr. Gabriel Hortobagyi (Estados Unidos)

Dr. Diego Noreña (Colombia)

Dr. Natale Cascinelli (Italia)

Dr. Peter Boyle (Gran Bretaña)

Dr. Martin Mihm (Estados Unidos)

Dr. Emilio García Giralt (Francia)

Dr. Michael Katin (Estados Unidos)

Dr. Andre Murad (Brasil)

Dra. Judith Carro (Uruguay)

Dr. Adalberto Broecker Neto (Brasil)

Dr. Juvenal Oliveira Filho (Brasil)

Dr. Guillermo Ramírez (EE.UU.)

Dr. John Horton (EE.UU.)

Dra. Graciela Garton (EE.UU.)

Lic. Enf. Judith Villagra (Uruguay)



ASOCIACION MEDICA ARGENTINA

---

# Índice

---

## Editorial

### Síndrome de burnout

Gabriela Boso

13

### Carta a los lectores

Liliana González

15

### Cecilia Grierson. Mujer profana

Guillermo F. Marín

16

### Estudio del porcentaje de linfocitos en la evolución de pacientes oncológicos

Rosa W. de Levin

18

### Estado ganglionar axilar en mujeres con carcinomas mamarios estadio I

Mónica L. López

21

### Nuevo estándar de tratamiento adyuvante en cáncer de pulmón

#### ¿Cuál es la evidencia?

Ana Rodríguez Castelli

27

### Actualizador Bibliográfico

31

### Calendario Oncológico

34

---

*La Revista Argentina de Cancerología es una publicación de la Sociedad Argentina de Cancerología, Asociación Civil.*

Es editada y distribuida en Argentina por Publicaciones Latinoamericanas SRL,

Dr. Ramón Carrillo 294 (C1275Ahf) Buenos Aires.

Telefax: 4305-3310 (líneas rotativas).

e-mail: [info@p-latinoamericanas.com.ar](mailto:info@p-latinoamericanas.com.ar) | [www.p-latinoamericanas.com.ar](http://www.p-latinoamericanas.com.ar)

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, sin el permiso del editor y de los autores.

El contenido de los conceptos vertidos en los trabajos publicados en la presente edición es de exclusiva responsabilidad de los autores. Hecho el depósito legal en la República Argentina. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual 08856. ISSN 0325-142X

[www.socargcancer.org.ar](http://www.socargcancer.org.ar)

# Síndrome de burnout

Las instituciones sanitarias, tanto públicas como privadas, buscan un mejor cuidado de sus pacientes, así como mayor efectividad en los tratamientos; también comienzan a necesitar maximizar su potencial humano. El aumento de la presencia en los servicios médicos de las organizaciones orientadas al beneficio ha hecho en muchos casos que los profesionales de la salud deban enfrentarse a mayor número de pacientes a pesar de disponer de menores recursos, humanos, económicos y tecnológicos (Akroid, Cainson y Adams, 2002). Los conflictos psicológicos y la inadaptación del hombre al trabajo son capaces de generar estados de ánimos negativos, desequilibrios emocionales y otros malestares que afectan no solo a la salud mental, sino también el funcionamiento neurovegetativo del organismo. A partir de ahí, uno de los problemas relacionados con el binomio salud-enfermedad que más ha llamado la atención de los investigadores en los últimos 20 años es el tema del estrés ocupacional. Sin embargo, se ha encontrado que este tipo de actividades, junto con rasgos particulares de la personalidad, exponen a las personas a una forma especial de estrés que puede resultar devastador, el llamado síndrome de burnout (quemado) o de desgaste laboral.

La actividad laboral constituye una de las fuentes de bienestar psicológico y social más valiosa para los seres humanos y provee la mayor parte del significado y estructura del adulto. Las investigaciones refieren que en sus consecuencias se deben contemplar la dualidad de sus efectos sobre la salud y el bienestar.

Se ha comprobado que médicos, psicólogos, asistentes sociales, profesores, abogados, policías, bomberos, guardias de cárcel, comerciantes y personal encargado de brindar atención al público se encuentran expuestos a este problema de estrés, debido a que se ven involucrados durante largas horas en los problemas y preocupaciones de las personas con las que se relacionan, y en las que es cotidiano enfrentarse a factores sociales desfavorables como pobreza, violencia, enfermedad, deterioro y muerte.

Este padecimiento fue descrito por primera vez en 1974 por el psicólogo clínico Herbert Freudenberg, quien trabajaba en una clínica para personas con problemas de adicción en Nueva York (Estados Unidos). El investigador observó que luego de trabajar un año aproximadamente, la mayoría de los voluntarios sufrían ansiedad, depresión, progresiva pérdida de energía hasta llegar al agotamiento, desmotivación en su trabajo y agresividad hacia los pacientes, de modo que lucían o manifestaban sentirse “quemados” o “fundidos”.

Casi al mismo tiempo, la psicóloga social Cristina Maslach, estudiando las respuestas emocionales de los profesionales “que trabajan con personas” o “de ayuda”, calificó a los afectados de sobrecarga emocional o síndrome de burnout como gente con profundo agotamiento emocional, insensibilidad hacia los receptores del servicio, falta de realización personal y una serie de problemas psicológicos, nerviosos y dolencias físicas que mermaban su rendimiento.

Este síndrome comienza cuando la persona dedicada a ocuparse de otras personas se da cuenta de que “algo” no funciona en su trabajo, y llega a pensar que el problema es un fallo a nivel organizacional, de modo que se ve invadido por un sentimiento de impotencia y fracaso por no poder cambiar las cosas, a la vez que sufre ansiedad, depresión e incluso cree que tiene problemas físicos debido a dolores de cabeza y musculares.

En ocasiones, los afectados consideran que el paso del tiempo o un par de días libres le solucionarán el problema, pero no es así, ya que el desarrollo de este síndrome es cíclico: después de una baja laboral temporal, el afectado suele incorporarse a su puesto de trabajo con ganas de empezar de nuevo, pero la situación y los problemas con que se encuentra son los mismos y descubre que nada ha cambiado.

Finalmente, se estima que en 5 a 10% de los casos la sensación de cansancio y desgaste se vuelve permanente, de modo que el padecimiento avanza a su fase crónica. Ésta se caracteriza por cambios de conducta negativos, en los que el trabajador se comporta “a la defensiva”: evita las tareas estresantes, incrementa su consumo de alcohol, tabaco y medicación, discute airadamente con sus compañeros o comienza a tratar a las personas solicitantes de servicio en forma distanciada, rutinaria y mecánica, para no comprometerse con nadie. El desgaste llega a ser tal en estos casos, que puede presentarse incapacidad para volver a trabajar en este tipo de actividades.

Los principales síntomas del síndrome de burnout, agrupados en categorías, son los siguientes:

- **Agotamiento emocional.** Son comunes y significativas la disminución de disposición por ayudar y la pérdida de vitalidad emocional.
- **Falta de realización personal.** El paciente tiende a evaluar su propio trabajo en forma negativa, expresa que sus actividades no le satisfacen y, por ende, presenta rasgos de baja autoestima.
- **Deshumanización.** Se desarrollan actitudes negativas, de insensibilidad y de cinismo hacia quienes reciben el servicio.
- **Manifestaciones físicas.** Suelen ser las mismas que en otros estados de estrés: cansancio, malestar general, dolores de cabeza y espalda, insomnio y alteraciones gastrointestinales y del ritmo cardíaco (taquicardias).
- **Manifestaciones mentales.** Persisten los sentimientos de vacío, agotamiento, fracaso o impotencia; también son frecuentes nerviosismo, inquietud, dificultad para la concentración, sentimiento de persecución, baja tolerancia a la frustración y agresividad en su núcleo familiar.
- **Problemas de conducta.** Pueden iniciarse conductas adictivas; aumenta el consumo de café, tabaco o alcohol, e incluso se incurre en el uso de drogas. También son notables: ausentismo laboral, bajo rendimiento personal, distanciamiento afectivo y frecuentes conflictos con los compañeros de trabajo.

Asimismo, se ha observado que existen dos grupos de factores que influyen en la aparición del síndrome, y se relacionan con las características del puesto de trabajo y con las de la personalidad del trabajador.

- Respecto a las primeras, es común observar el surgimiento de este síndrome en ambientes laborales tensos, con poca motivación, competencia desleal, infraestructura poco adecuada y nula probabilidad de intervenir en la toma de decisiones. Asimismo, se observa más incidencia en centros donde la atmósfera se vuelve tensa y hay mayor cercanía con hechos que no pueden modificarse, como pobreza, violencia, frustración y muerte, lo que da lugar a hostilidad entre el grupo de trabajadores.
- En cuanto a los factores individuales, se sabe que las personas más afectadas son las que tienen alto grado de autoexigencia y presentan baja tolerancia a que las cosas no salgan como desean, incurriendo en estados de ansiedad y frustración. También el desempeño emocional influye, debido a que quienes presentan simultáneamente problemas laborales y en su familia o pareja son más vulnerables a estrés.

Están más predispuestos a padecer el síndrome de burnout las personas más jóvenes en la profesión, por la disparidad entre lo esperado y lo obtenido y las personas más antiguas en la profesión, que si bien ya están mejor adaptadas y tienen más recursos, presentan mayor signo de cansancio, falta de iniciativa y motivación.

No existe una estrategia simple y universal para prevenir o tratar el síndrome de burnout, por lo que es a través de la combinación de varias técnicas que se disminuyen los riesgos de caer en este estado psicológico; técnicas para manejar estrés y resolver conflictos, o de autocontrol y psicoterapia son parte del arsenal empleado para evitar que el problema surja o evolucione a grados extremos e impida definitivamente su realización profesional.

Como medidas preventivas en lo individual se recomienda realizar actividades extra laborales, como asistir al cine, dedicarse a la lectura, practicar deporte o adentrarse en técnicas de relajamiento y meditación, a la vez que se deben mejorar las relaciones personales, familiares y sociales. Asimismo, en todo caso en que se considere que hace falta el apoyo de un profesional en salud mental, conviene recurrir a él sin dudar.

Se debe mencionar que la mejor manera de evitar este síndrome es cuidando el ambiente laboral; para ello, se deben generar mecanismos de motivación y eliminar presiones excesivas en los individuos, ya que se ha observado que esto ayuda a suprimir gran parte de la presión. Asimismo, hay notable mejoría cuando las actividades productivas (y la responsabilidad) se reparten en equipo y son dirigidas por un líder capaz que marque objetivos precisos y razonables.

En todos los casos, todo el equipo debe estar alerta frente a la aparición de síntomas, ya que por lo general el malestar es "contagioso" y genera rechazo en los otros y sobrecarga de trabajo en el resto del equipo; sobre todo cuando el área de trabajo elegida presenta una baja realización personal.

**Gabriela Boso**

**Lic. en Psicooncología**

Servicio de Oncología. Complejo Médico Policial "Churruca-Visca"

## Bibliografía

1. Akroyd D, Caison A, Adams R. Burnout in radiation therapist the predictive value of selected stressors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(3):816-821.
2. Linton SJ. Occupational Psychological factors increase the risk for back pain: a systematic review. *J Occup Rehabil* 2001;11(1):53-66.

---

# Carta a los lectores

---

Desde el año 2004 y hasta hoy me desempeñé en el cargo de Directora de Publicaciones de la Sociedad Argentina de Cancerología.

Fue difícil para mí poder igualar la actividad realizada por la Dra. Claudia Alejandra Pazos, quien me antecedió en este cargo; pero la opinión y consejo de la Dra. Silvia L. Jovtis hicieron que esta tarea sea llevada a cabo lo mejor posible. No puedo dejar de mencionarla, ya que contagió a todos los involucrados en esta actividad con su tenacidad y su profesionalismo.

En julio del 2007 dejó de existir físicamente, pero su tarea y su destacada trayectoria desde que fue Directora de Publicaciones siempre permanecerán en el corazón y en la esencia de la Revista Argentina de Cancerología.

En este período se publicaron las comunicaciones y trabajos presentados en Sesiones Plenarias y Reuniones Científicas, se publicaron los Consensos Nacionales Intersociedades y se mantuvo informado a los lectores de la actividad científica nacional e internacional.

Debo agradecer a todos los profesionales que colaboraron con sus trabajos y editoriales en la Revista.

Asimismo, mi agradecimiento a Publicaciones Latinoamericanas SRL y a la Industria Farmacéutica, que con sus aportes hacen posible concretar su publicación.

Es el momento de despedirme de los lectores, expresando mis deseos de éxito para el que continúe en esta función.

**Dra. Liliana del Carmen González**

# Cecilia Grierson. Mujer profana

Guillermo F. Marín

En Argentina, Cecilia Grierson es prácticamente una desconocida. Sin embargo, es una de las mujeres más extraordinarias que dio la Nación. En los países sudamericanos, su inquietante figura está presente en los manuales de historia de la Medicina con el mote de primera mujer en fundar una escuela de enfermería en el continente y de ser también la primera médica recibida en estas pampas.<sup>1</sup> Semejante pergamino la proyectó, además, hacia el espacio educativo internacional; dimensión a la que dedicó en el país cuarenta y dos años de su dilatada existencia. En Quito, Ecuador, un jardín de infantes lleva su nombre. En Argentina, la impronta de Cecilia está ligada, aparte de su escuela, a ciertos modelos de compromiso social que han tomado la forma de fundaciones no gubernamentales y que mantienen viva la memoria de la primera mujer que consiguió derrocar el patriarcado de la medicina en el país. Es que estamos hablando de una mujer del Siglo XIX que se atrevió a profanar el conocimiento científico custodiado hasta ese momento por varones. Romper un modelo social con más de 100 años de vigor varonil en los claustros de la Facultad de Medicina, no le fue fácil. El primer cimbronazo lo causó Elida Paso, cuando, luego de estudiar farmacia (es nuestra primera mujer farmacéutica y universitaria), decidió seguir ciencias médicas. No la dejaron. Pero un recurso de amparo que presentó ante los Tribunales superiores le abrió las puertas al conocimiento galénico. A pesar de que Elida peleaba codo a codo por su realización académica con Grierson, enfermó y murió poco antes de obtener su título. A Cecilia, en cambio, no le prohibieron la entrada a la Facultad en forma tan autoritaria. Utilizaron un recurso "pedagógico" desprendido del plan de estudios vigente: le exigieron presentar junto a sus certificados académicos normales (Grierson fue una de las primeras mujeres con título docente en Argentina) cinco niveles de lengua latina que, por supuesto, Cecilia no poseía. No claudicó. Estudió la lengua de Horacio con el profesor Larsen, aquel que aparece caracterizado en *Juvenilia*, de Miguel Cané. Al tiempo rindió la materia como alumna libre en el hoy Colegio Nacional Buenos Aires y sin otra excusa la dejaron entrar. Así se presentó un día de abril de 1883 como quien dice agua va, en los lúgubres pabellones de la Facultad de Medicina. La habrán mirado, como era de esperar, como un bicho raro, con el mismo sarcasmo y desprecio con que era observada la mujer antes de su emancipación.

Sus biógrafos mienten, o en todo caso fantasean demasiado. No es verdad que Cecilia Grierson masculinizó su figura cortando su pelo estilo varón y ocultando sus curvas con un atuendo exageradamente holgado para mimetizarse con el enemigo. No existe registro fotográfico ni declaración propia ni voz alguna que demuestre que Cecilia debió travestir su imagen para enrolarse como estudiante. En todo caso habrá

desoído con angustia la crítica mordaz de sus compañeros varones. Pero es muy dudoso que haya cedido a su condición de mujer (ya que siempre la sostuvo) bajo el disfraz que la sociedad, que la excluía, quería imponerle. Transgresión femenina no es sinónimo de virilización. Quizás su carácter arrollador, aunque ella siempre se consideró así misma como una muchacha "tímida y algo infantil", le haya adjudicado una imagen hombruna. Por sus venas corría sangre irlandesa, de modo que ciertas características genéticas se manifestaron desde chica en la firmeza de su carácter. Su talla, de un metro setenta, su piel blanquísima, su ojos azules y su frente amplia y despejada, hacían de Cecilia Grierson una mujer imposible de pasar por desapercibida.

En la historia oficial del pueblo irlandés figuran las terribles hambrunas que padecieron sus habitantes en gran parte del Siglo XIX debido al monocultivo de la papa; situación provocada por el sometimiento agrario y religioso que la Corona inglesa ejercía sobre Irlanda. Es probable que este horroroso legado transmitido por generaciones, haya fijado en Grierson el temple necesario para superarse así misma frente a la adversidad.

Sus cronistas jamás pudieron responder esta pregunta: ¿Cómo, una mujer de aquella época pudo acceder al conocimiento sin masculinizarse? Sus biógrafos olvidan que en los destinos individuales, la influencia de una cultura que excluía no siempre es más poderosa que las voluntades psíquicas y fisiológicas de un ser inmerso en esas mismas circunstancias. Cecilia no discutió su sexo; lo elevó sobre los hombros de la exclusión.

Resulta difícil creer que una mujer de clase media baja haya podido conspirar contra el traje enjuto de la vergüenza. Pero la historia de mujeres está plagada de estos seres cuyos destinos, cimentados en ideales inconcebibles para la época en las que vivieron, lograron demoler (muchas veces arriesgando la vida) la confortable normalidad aceptando y exhibiendo sus dotes naturales.

Había nacido en Buenos Aires bajo el signo de escorpio un 22 de noviembre de 1859. Los escorpianos se caracterizan, entre otras particularidades, por su poder hacedor y creativo. Estas peculiaridades zodiacales aparecerían en Cecilia desde muy joven. Siendo apenas una adolescente fundó, en la Escuela Normal de Maestras (hoy Colegio Nacional Presidente Roque Sáenz Peña), una biblioteca con más de 300 volúmenes a la que llamó "El estímulo argentino". Fue la mayor de cinco hermanos, de quienes tuvo que velar por su mantenimiento tras la muerte de su padre. ¿Podemos hablar de una naturaleza docente? En la provincia de Entre Ríos donde residió la mayor parte de su infancia dio, junto a su madre y aun siendo una niña, clases de lectura y matemática a un puñado de chicos analfabetos que habitaban las tierras del Del-

ta. En esa precaria escuela rural solventada por el gobierno de turno, la pequeña Cecilia dio sus primeros pasos por los corredores de la enseñanza sistematizada. Su evolución intelectual fue rápida e intensa. Recibida de doctora cirujana en 1889, escribió obras trascendentales para la literatura médica; una de ellas, *Masaje Práctico* (1897), alcanzó una tirada de veinte mil ejemplares, algo excepcional para la época. Fue, junto a Julieta Lanteri y Alicia Moreau, una de las mujeres más famosas de su tiempo. En 1892 funda la Sociedad Argentina de Primeros Auxilios, organismo al que le dedicó tanta atención como a su escuela de enfermeras. Participó del Primer Congreso Femenino Internacional realizado en la ciudad de Buenos Aires en 1910. Viajó tres veces a Europa. En uno de esos periplos, al que marchó con pasaporte diplomático (pues la había enviado el gobierno de Julio Argentino Roca), logró observar una veintena de escuelas de mujeres. A su regreso elaboró un informe (1902) que fue la piedra de toque para la creación de aquellos mismos establecimientos, que en el país llamó escuelas de educación doméstica para mujeres. Al regreso de su primer viaje, funda el Consejo Nacional de Mujeres (1900) y la Asociación Obstétrica Nacional (1901). En 1903 consigue dictar en la Facultad de Medicina un curso de kinesiología y gimnástica médica. Fue alumna y amiga del sueco Ernesto Aberg, un aporteñado médico que trajo al país la ciencia kinesiología como una rama importantísima de la medicina. Trabajó también amistad con diversos artistas plásticos, escritores y una gama muy amplia de hombres de ciencia. Durante muchos años, Cecilia fue considerada una heroína no sólo por sus extraordinarios aportes a las ciencias médicas, sino por ser una pieza fundamental en la emancipación de la mujer. Pero la exacerbada desmemoria en que caen los héroes sin capa y espada la ha delegado hoy al arcón del olvido.<sup>2</sup> Dijo en 1916, cuando intentó jubilarse:

*“Sintiéndome decaer, pensé en acogerme a los beneficios de la jubilación ordinaria, a la cual creía tener derecho, pues había trabajado asiduamente en el magisterio durante cuarenta y dos*

*años. Eso sí, nunca me había preocupado de que el puesto fuese rentado o no; de si era municipal, provincial o nacional la repartición en que servía. Presentados algunos documentos que conservaba, resultó que, según la ley, no pudo computárseme sino veintidós años de servicios con sueldo. ¡Había principiado demasiado joven y había trabajado demasiado ad honorem, y, por lo tanto, quedé excluida del amparo que la Nación Argentina presta a sus servidores!...”*

Retirada de la vida profesional y de la docencia, Grierson vivió sus últimos años en la localidad de Los Cocos, Provincia de Córdoba. Al morir, Cecilia estaba trabajando en la ampliación de su obra médica más ambiciosa: *Cuidado de enfermos* (1912). Pero un día se metió en la cama y empezó a agonizar de un padecimiento por el que había luchado en los servicios ginecológicos de los hospitales en los que trabajó. Cecilia Grierson murió de cáncer de útero el 10 de abril de 1934. Tenía 74 años. Sus restos descansan en el Cementerio Británico de la ciudad de Buenos Aires. Allí se alza una imponente lápida donde figuran tallados los nombres de sus ancestros. Encabeza la lista William, su abuelo paterno, aquel inmigrante escocés que un día de 1825 llegó a la Argentina acaso sin saber que su nieta entraría cien años más tarde en la historia universal de la Medicina.

## Notas

1. *El doctor Konh Loncarica, su biógrafo, le adjudica ser la primera médica recibida en Sudamérica. No es cierto. Fue la Dra. Eloísa Díaz Insunza, la primera médica Sudamericana. Nacida en Chile el 25 de junio de 1866, se graduó el 27 de diciembre de 1886, recibiendo su título profesional el 3 de enero de 1887.*
2. *A setenta y tres años de su desaparición, tanto la Academia como la Facultad de Medicina carecen de un monumento a su memoria.*

# Estudio del porcentaje de linfocitos en la evolución de pacientes oncológicos

**Rosa W. de Levin**

Presidente de la Fundación Oncológica Encuentro

*“Es importante permanecer siempre humilde y atento a los detalles sobre la evolución de la enfermedad”*

**Dr. Minna (USA)**

*al recibir el premio por sus 40 años de trabajo en cáncer de pulmón en el ASCO 2005*

## Resumen

Además de los estudios específicos para el seguimiento de 30 años la importancia del estudio en los hemogramas del porcentaje de linfocitos como un posible marcador de la evolución de la enfermedad.

Se presentan veinticinco pacientes con diferentes localizaciones y remisiones de 5 a 30 años, y el término medio de los linfocitos a lo largo de su evolución fue de 27 a 44%. En el transcurso del tratamiento de un cáncer avanzado se observaron en la etapa de la evolución final valores de 15 a 25%.

Estas observaciones revelan que se debe considerar el porcentaje de linfocitos como marcador de la evolución.

## Summary

In addition to the specific studies for the follow up of 30 years the importance of the study in hemogramas of the percentage of lymphocytes a possible marker of the evolution of the disease.

Twenty-five patients with different locations and remissions to 5 from 30 years and the average term of the lymphocytes throughout its evolution went from 27 to 44%.

In the course of the treatment of an advanced in the stage of the final

evolution values from 15 to 25%.

These observations reveal that the percentage of lymphocytes marker of the evolution is due to consider.

## Introducción

El seguimiento de los pacientes a posteriori de los tratamientos quirúrgicos, radiantes y quimioterápicos depende de la ubicación del tumor primitivo. Además de los estudios específicos (marcadores tumorales, control por imágenes y estado clínico), hemos observado en seguimientos de 30 años la importancia del estudio en los hemogramas del porcentaje de linfocitos como un posible marcador de la evolución de la enfermedad.

Este porcentaje, cuando es elevado, revela buenas condiciones humorales e inmunitarias del paciente tanto en formas tempranas como en estadios avanzados y buena respuesta a los tratamientos específicos. Para ello presentamos veinticinco pacientes seguidos durante cinco a treinta años y a quienes se les ha efectuado hemogramas periódicos.

## Materiales y métodos

Se estudiaron veinticinco pacientes, de los cuales quince tenían cáncer de mama, dos de ovario, dos de melanoma, cuatro de cáncer de colon, uno de testículo y uno de cáncer renal, durante un período de cinco a treinta años. Estos pacientes recibieron los tratamientos estándar para su estadio y su seguimiento. Las determinaciones de leucocitos se hicieron en los primeros años con un intervalo de tres y cuatro meses y a partir de los diez años una vez por año. Una sola determinación no es válida si no es realizada en forma secuencial.



## Resultados

Los resultados se consignan en la Tabla 1.

**Tabla 1.**

L	1997	Adenocarcinoma de colon	29 años	36%
F	1979	Adenocarcinoma de colon	27 años	31%
CG	1982	Adenocarcinoma tubular infiltrante ulcerado de colon sigmoides. Metástasis en ganglios regionales	20 años	40%
F	1994	Adenocarcinoma tubular de colon semidiferenciado	7 años	33% metástasis 20%
PS	1987	Adenocarcinoma de riñón de células claras sin invasión de cápsula	19 años	38%
SA	1996	Melanoma de coroides fusiforme	10 años	33%
RP	2000	Melanoma maligno nodular epitelioides con focos ulcerados	10 años	33%
FB	1996	Carcinoma embrionario de testículo derecho con sectores seminomatosos	9 años	40%
T	1993	Carcinoma de vejiga no infiltrante	13 años	29%
CG	1995	Cistoadenocarcinoma endometriode con sectores de celulas claras tipo borderline	11 años	36%
HG	1994	Cistoadenocarcinoma de ovario	12 años	30%
VA	1985	Carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda	21 años	36%
C	1979	Carcinoma ductal infiltrante de mama derecha	25 años	35%
HT	1976	Carcinoma ductal infiltrante	30 años	41%
RE	1985	Carcinoma semidiferenciado inflamatorio de glándula mamaria tipo ductal, índice mitótico moderadamente elevado. Dos ganglios de 12 con invasión	21 años	36%
GK	1992	Carcinoma ductal infiltrante de mama	14 años	38% actual 22% por metástasis
T	1987	Carcinoma ductal infiltrante de mama	12 años	27% desde 1998 – 1999 21% F
B	1986	Carcinoma ductal infiltrante de mama	20 años	38% dese el 2000 metástasis 20%
A	1996	Carcinoma ductal infiltrante de mama	11 años	40%
DN	2001	Carcinoma ductal infiltrante de mama	5 años	25% 15% por metástasis óseas
L	2000	Carcinoma ductal infiltrante de mama	6 años	40%
O	2000	Carcinoma ductal infiltrante de mama	6 años	40%
NP	1987	Carcinoma ductal infiltrante de mama	15 años	32%
DP	1980	Carcinoma ductal infiltrante de mama	24 años	23%
F	1993	Carcinoma ductal infiltrante de mama	13 años	27% hasta hace un año. Actual 22% por metástasis en la otra mama

## Discusión

Hay algunos trabajos que se refieren a la acción de los tratamientos hormonales sobre el sistema inmunitario. En uno de ellos se observa que cuando se agrega el tratamiento antiandrogénico a la radioterapia se estimula a los linfocitos helper y T supresores, es decir que se ejercería un efecto favorable sobre las células T (Response of lymphocyte populations in prostate cancer patients undergoing radiotherapy: influence of neoadjuvant total androgen suppression. Johnke RM, Edwards JM, Kovacs CJ, et al. *Anticancer Res.* 2005;25(4):3159-66).<sup>1</sup>

También se considera que podría tener una acción beneficiosa sobre la inmunidad el tratamiento con antiestrógenos (An immunotherapy Schedule in endocrine dependent metastatic breast cancer: correlation between clinical course and immunologic parameters. Nicolini A, Carpi A, Rossi G. *J Immunother* 2005;28(3):276-279).<sup>2</sup>

Considero que la disminución de linfocitos ante la aparición de metástasis es un importante proceso que se debería investigar.

La administración de interleuquina 2 mejoró los tratamientos quimioterápicos y hormonales en recidivas de cáncer de colon y mama.

La administración de interleuquina 2 se haría por ciclos de dos o seis semanas en forma subcutánea (Immunological and side effects of low sc recombinant interleukin 2 dose in addition to conventional treatment in relapsed breast and colorectal cancer patients. Nicolini A, Manzini P, Ferrari P, et al. *Biomed Pharmacother* 1996;50(8):344-349).<sup>3</sup>

## Conclusión

1. Se presentan veinticinco pacientes con diferentes localizaciones y remisiones de 5 a 30 años y el término medio de los linfocitos a lo largo de su evolución fue de 27 a 44%.
2. En el transcurso del tratamiento de un cáncer avanzado se observaron en la etapa de la evolución final valores de 15 a 25%.
3. Estas observaciones revelan que se debe considerar el porcentaje de linfocitos como marcador de la evolución.
4. Se plantea la necesidad de profundizar la biología y la funcionalidad de los linfocitos en diferentes etapas de la neoplasia, ya que su estímulo podría ser parte del complejo tratamiento del cáncer.

## Bibliografía

1. Johnke RM, Edwards JM, Kovacs CJ, et al. Response of lymphocyte populations in prostate cancer patients undergoing radiotherapy: influence of neoadjuvant total androgen suppression. *Anticancer Res.* 2005;25(4):3159-66.
2. An immunotherapy Schedule in endocrine dependent metastatic breast cancer: correlation between clinical course and immunologic parameters. Nicolini A, Carpi A, Rossi G. *J Immunother* 2005;28(3):276-279.
3. Immunological and side effects of low sc recombinant interleukin 2 dose in addition to conventional treatment in relapsed breast and colorectal cancer patients. Nicolini A, Manzini P, Ferrari P, et al. *Biomed Pharmacother* 1996;50(8):344-349.

# Estado ganglionar axilar en mujeres con carcinomas mamarios estadio I

**Mónica L. López**

Médica ginecóloga del Servicio de Ginecología del Hospital Francés.

## Resumen

Existe una amplia variabilidad con relación a la tasa de metástasis axilares entre las pacientes con tumores mamarios pT1. Algunos autores han reportado baja incidencia, pero los resultados varían ampliamente entre las diferentes publicaciones.

La propuesta de este trabajo fue evaluar y determinar factores anatomopatológicos predictivos de compromiso axilar en pacientes con carcinomas mamarios pT1 e identificar a un grupo de pacientes con menor riesgo de presentar metástasis axilares en el momento del diagnóstico, para poder así programar el tratamiento quirúrgico locorregional más apropiado.

De los 172 casos seleccionados con el diagnóstico de carcinoma mamario T1, se estudiaron 155 pacientes en quienes se pudieron evaluar los datos requeridos para esta presentación.

Dos variables anatomopatológicas tumorales tuvieron una correlación estadísticamente significativa en relación con el compromiso metastático axilar: el tamaño tumoral y la invasión vascular y/o linfática.

Las metástasis linfáticas axilares fueron halladas en 51 de los 155 casos, con una incidencia global del 32,9%; el número medio de ganglios linfáticos axilares resecados fue 16. El tamaño tumoral medio de las lesiones fue de 1,3 cm.

El grupo de pacientes con T1c presentó mayor compromiso metastático axilar en relación con los T1a y T1.

No se hallaron diferencias significativas con relación al grado de diferenciación y el estado hormonal de las pacientes y el compromiso linfático axilar.

## Summary

Exists an ample variability in relation to the rate of axillary metastasis between the patient with mammary tumors pT1.

Some authors have reported a low incidence, but the results vary widely between different publications.

The proposal of this work was to evaluate and to determine histologic predictive factors of axillary commitment in patients with mammary carcinomas pT1 and to identify to a group of patients with smaller risk of presenting/displaying axillary metastasis at the moment of the diagnosis, to thus be able to program more appropriate the locoregional surgical treatment.

Of the 172 cases selected with the mammary diagnosis of carcinoma T1, 155 patients studied in those who could be evaluated the data

required for this presentation.

Two variables had a statistically significant correlation in relation to the axillary metastasis commitment: the tumor size and the vascular and/or lymphatic invasion.

The lymphatic metastasis axillary were found in 51 of the 155 cases, with a global incidence of 32.9%; the average number of axillary lymphatic nodes was 16.

The average tumor size of the lesions was of 1.3 cm.

The group of patients with T1c presented/displayed greater axillary metastasis commitment in relation to the T1a and T1b.

Were not significant differences in relation to the degree of differentiation and the hormonal state of the patients and the axillary lymphatic commitment.

## Introducción

La indicación sistemática del estudio mamográfico para el *screening* mamario ha permitido diagnosticar lesiones tumorales neoplásicas mamarias de pequeñas dimensiones, las que se asocian, en la mayoría de los casos, con baja incidencia de metástasis ganglionar axilar. Este grupo de neoplasias son las clasificadas de acuerdo con el American Joint Committee of Cancer (AJCC) dentro de la categoría pT1.<sup>1</sup>

El compromiso metastático de la axila en los carcinomas pT1 muestra cifras disímiles según los distintos autores. Estadísticas muy actuales y con estudios patológicos más minuciosos, y hasta con el agregado de la inmunohistoquímica, hacen ascender tales valores al 40%.<sup>2</sup>

La linfadenectomía axilar completa (LAC) forma parte de la terapia quirúrgica estándar, independientemente del tamaño del tumor invasor. La continua inclusión de la LAC ha estado sujeta a muchas controversias en los últimos años, particularmente para los tumores clasificados pT1 donde existe un bajo riesgo de compromiso metastático ganglionar. El manejo óptimo de la axila para el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama invasor (CMI) es un área en permanente debate y evolución.<sup>3-5</sup> Sin embargo, no cabe ninguna discusión sobre que, a pesar de que la linfadenectomía es causante de los primeros trastornos de morbilidad debido a la cirugía, la información que nos brinda es el factor pronóstico más importante en las pacientes con cáncer de mama resecable.<sup>6-10</sup> Desafortunadamente, existe una amplia variabilidad con relación a la

tasa de metástasis axilares entre las pacientes con tumores mamarios pT1. Algunos autores han reportado baja incidencia, pero los resultados varían ampliamente entre las diferentes publicaciones. Para Cady y Heimmann, la incidencia de metástasis ganglionar axilar en este grupo de pacientes es de alrededor del 20-35%, mientras que para otros, el compromiso metastásico ha sido descrito en el 13% de los pT1a ( $\leq 5$  mm), 19% pT1b (6,1-10 mm) y del 30% en los pT1c (10,1- 20 mm).<sup>11-14</sup>

De los 339 pT1a analizados por el Surveillance, Epidemiology and End Results Program of the National Cancer Institute (SEER), el 20,6% de los ganglios presentaron informe positivo para carcinoma. Chontos y cols. sugirieron que los datos del SEER no eran confiables, ya que no confirmaron dicha información por medio del estudio histopatológico.<sup>15,16</sup>

Para Mann y cols., del Departamento de Cirugía del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, el estado ganglionar linfático es el factor pronóstico más importante en los carcinomas menores e iguales a 1 cm, en los cuales hallaron un 18% de metástasis carcinomatosa y una supervivida libre de enfermedad a los 6 años del 93% y del 87% en pacientes con axila negativa o axila positiva, respectivamente.<sup>17</sup> White y cols. reportaron que las pacientes con T1a y T1b a quienes no se les realizó LAC tuvieron menor supervivida libre de enfermedad cuando fueron comparadas con pacientes que tenían lesiones similares y evaluación patológica de la axila.<sup>18</sup>

En los últimos años, con los avances en la investigación del ganglio centinela (GC), cuyo concepto se basa en ser el primer ganglio que recibe el drenaje del tumor mamario primario, tiene, para los adeptos a esta modalidad, premisas como:

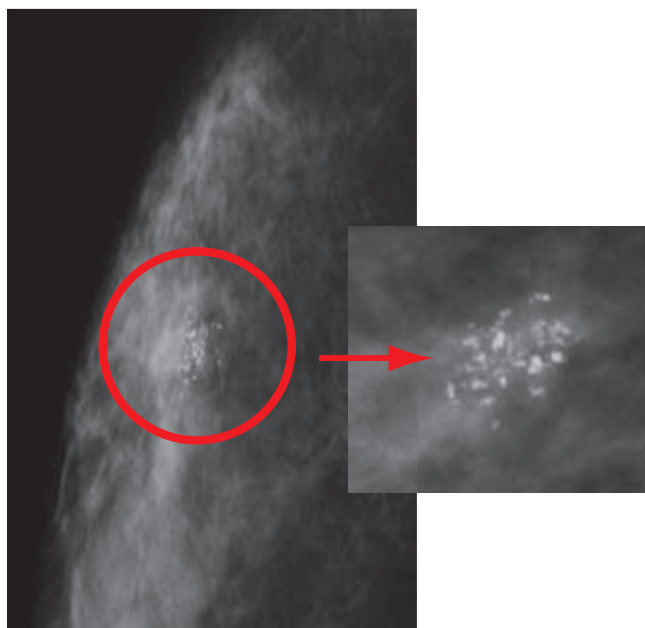
- El drenaje linfático de la mama es ordenado y previsible.
- Las metástasis regionales de un tumor mamario son secuenciales.
- El estadio del GC es predictivo del estado axilar.

Esto llevaría a la hipótesis de que las pacientes con GC negativo podrían no ser sometidas a la linfadenectomía total, con la comorbilidad que esto implica.<sup>19</sup>

En la Reunión Nacional de Consenso sobre Biopsia del Ganglio Centinela, realizada en Buenos Aires en 2004, consensuaron que las indicaciones de la evaluación del GC incluirían tumores T1 y T2 con axila negativa. Algunos expertos consideraron con tumor de hasta 3 cm.<sup>20</sup>

Por otro lado, aunque el GC ha sido ampliamente aceptado como una alternativa a la LAC en el tratamiento del CM, la principal crítica a este procedimiento se relaciona con los GC falsos negativos y sus consecuencias, la recurrencia axilar y la subestadificación, y lo que ello implica desde el punto de vista terapéutico.<sup>21,22</sup> Un estudio multicéntrico de la Universidad de Vermont reporta un porcentaje de falsos negativos del 11,4% (rango: 0-29%).<sup>23</sup>

La propuesta de este trabajo fue evaluar y determinar factores anatómopatológicos predictivos de compromiso axilar en pacientes con carcinomas mamarios pT1 e identificar a un grupo de pacientes con menor riesgo de presentar metástasis axilares en el momento del diagnóstico, para poder así programar el tratamiento quirúrgico locoregional más apropiado.



**Figura 1.**

## Material y métodos

Fueron seleccionadas en forma retrospectiva 172 pacientes con el diagnóstico de carcinoma invasor de mama pT1 del sector de Ginecología Oncológica del Servicio de Ginecología y Mastología del Hospital Municipal de Vicente López, en el período comprendido entre enero de 2003 y diciembre de 2006.

De las 172 pacientes fueron evaluadas 155, en quienes se realizó tratamiento quirúrgico conservador o radical, incluyendo LAC, con una resección ganglionar mínima de 7 ganglios y un máximo de 29.

En caso de lesiones palpables, la evaluación del tamaño tumoral se realizó por estudio macroscópico, mientras que las lesiones no palpables se evaluaron según técnica de tinción o marcación y posterior radiografía de la pieza resecada, con la evaluación histopatológica diferida (Figura 1).

Cuando el carcinoma invasor estuvo asociado con carcinoma in situ periférico, ambas entidades fueron evaluadas en forma separada y sólo el componente invasor fue considerado para el diagnóstico definitivo.

Los tumores mamarios fueron clasificados de acuerdo con el TNM del Comité Norteamericano de Cáncer, como sigue:

- T1a: menor o igual a 5 mm.
- T1b: 6-10 mm.
- T1c: 11-20 mm.

La diferenciación histológica del tumor fue clasificada de acuerdo con el sistema de Bloom y Richarson, mientras que los tipos histológicos fueron divididos en ductales y no ductales, in situ e invasores.

Se realizaron estudios inmunohistoquímicos para evaluar receptores hormonales: estrogénicos (RE) y progesteronales (RP).

Se informó invasión vascular presente cuando se hallaron células tumorales en émbolos en la luz vascular, o bien adheridas al endotelio de los espacios vasculares.

Las siguientes variables anatomopatológicas fueron correlacionadas con la presencia de metástasis axilares:

- Diámetro tumoral.
- Grado de diferenciación.
- Receptores hormonales.
- Invasión linfovascular.

Fueron excluidas las pacientes evaluadas con estudio del GC solamente y con un muestreo linfático menor o igual a 5 ganglios.

## Procesamiento y análisis de los datos

Los datos fueron procesados utilizando la prueba de la  $\chi^2$  para evaluar la relación entre las variables histopatológicas y el estado del compromiso axilar. Se consideraron niveles de significación con una  $p < 0,05$ .

## Resultados

De los 172 casos seleccionadas con el diagnóstico de carcinoma mamario T1, se estudiaron 155 pacientes en quienes se pudieron evaluar los datos requeridos para esta presentación (Tabla 1).

Las metástasis linfáticas axilares fueron halladas en 51 de los 155 casos, con una incidencia global del 32,9%; el número medio de ganglios linfáticos axilares resecados fue 16. El tamaño tumoral medio de las lesiones fue de 1,3 cm.

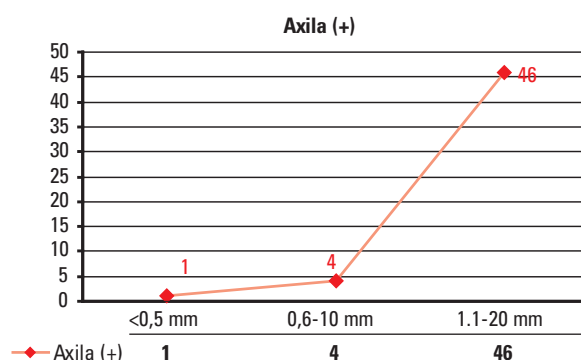
De acuerdo con la correlación entre el subgrupo de pT1 y las metástasis ganglionares axilares, se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 2). El tipo histológico predominante fue el carcinoma ductal infiltrante (NOS), 140 casos (90,3%), mientras que el patrón histológico lobulillar infiltrante se diagnosticó en los 15 casos restantes (9,7%).

**Tabla 1.** Características de los tumores estratificados por tamaño del tumor.

Características	T1a (n = 8)	T1b (n = 43)	T1c (n = 104)
<b>Estado axilar</b>			
Nº de N medio evaluados	12	14	14
Nº N(+)	1	4	46
<b>Grado</b>			
I	3	14	19
II	3	20	57
III	2	9	28

**Tabla 2.**

Tamaño tumoral	Nº de casos	Axila negativa	Axila positiva
pT1a	8 (5,2%)	7 (6,7%)	1 (2%)
pT1b	43 (27,7%)	39 (37,5%)	4 (7,8%)
pT1c	104 (67,1%)	58 (55,8%)	46 (90,2%)
Total	155 (100%)	104 (100%)	51 (100%)



**Figura 2.**

Del análisis univariable realizado entre la correlación entre el tamaño tumoral, grado de diferenciación, dependencia hormonal del tumor y la invasión de los espacios linfovasculares con el compromiso metastático linfático axilar, se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 3). Con relación al análisis entre el compromiso axilar y el tamaño T1, se halló axila positiva en 1/8 lesiones T1a (12,5%), 4/43 T1b (9,3%) y 46/104 T1c (44,2%), correlación estadísticamente significativa (Figura 2). Del total de las pacientes, en 150 se evaluaron los receptores hormonales. En 5 casos no se obtuvieron resultados.

**Tabla 3.** Correlación entre axila positiva y T1.

Estado axilar	T1a (%)	T1b (%)	T1c (%)	Total (%)
Axila positiva	1 (12,5)	4 (9,3)	46 (44,2)	51 (100)
Axila negativa	7 (87,5)	39 (90,7)	58 (55,8)	104 (100)
Total	8 (100)	43 (100)	104 (100)	155 (100)

**Tabla 4.** Correlación entre axila positiva y receptores hormonales.

Estado axilar	RE positivos	RE negativos	RP positivos	RP negativos
Axila positiva	43	8	43	8
Axila negativa	90	9	90	9
Total	133	17	133	17

**Tabla 5.** Correlación entre axila positiva y grado de diferenciación.

Estado axilar	G1	G2	G3	Total
Axila positiva	9	24	18	51
Axila negativa	27	56	21	104
Total	36	80	39	155

**Tabla 6.** Correlación entre axila positiva e invasión linfovascular

Estado axilar	Inv. linfovascular (+)	Inv. linfovascular (-)	Total
Axila positiva	35	16	51
Axila negativa	14	90	104
Total	49	106	155

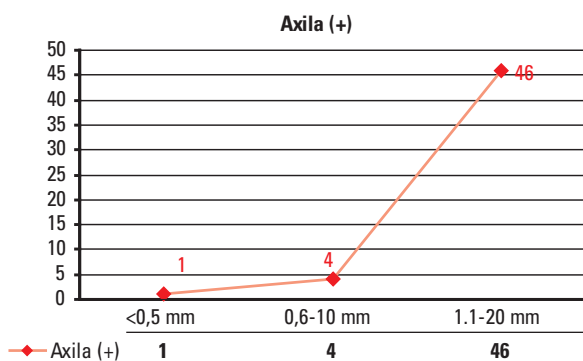


Figura 3.

Tabla 7.

Axila positiva	T1a	%	T1b	%	T1c	%	Total	%
1 – 3 ganglios	0	0	4	7,8	28	54,9	32	62,7
4 – 9 ganglios	1	2	0	0	10	19,6	11	21,6
> 9 ganglios	0	0	0	0	8	15,7	8	15,7
Total	1	2%	4	7,8	46	90,2	51	100

Tabla 8. Análisis univariable de los factores histopatológicos asociados con el compromiso axilar (n =155).

Factores predictivos	valor p
pT (cm)	0,0001
Grado de diferenciación	0,7
Invasión linfática	0,0001
Re y Rp	0,3

No se hallaron diferencias significativas con relación al grado de diferenciación y el estado hormonal de las pacientes y el compromiso linfático axilar (Tablas 4 y 5).

En 35/51 casos T1 con axila positiva (68,6%) se halló invasión de los espacios linfovascuales por células neoplásicas (Tabla 6, Figura 3).

Si consideramos el número de ganglios linfáticos comprometidos, de los 51 casos con axila positiva y su correlación con el tamaño tumoral, se observaron los siguientes resultados (Tabla 7).

De los 51 (32,9%) casos con T1 con axila positiva, 32 (62,7%) presentaron de 1 a 3 ganglios positivos; 11 (21,6%), de 4 a 9 ganglios positivos; y 9 (15,7%), más de 9 ganglios positivos (Figura 4).

Según el compromiso axilar, 21/51 (41,2%) casos presentaron metástasis ganglionar con compromiso extracapsular; este hallazgo histológico fue descrito como T1a en 1 caso, T1b en 2 y T1c en 18.

En la Tabla 8 se observan los análisis de univariables entre los hallazgos histopatológicos de acuerdo con las variables consideradas y el compromiso axilar.

Dos variables anatomopatológicas tumorales tuvieron una correlación estadísticamente significativa en relación con el compromiso metastático axilar: el tamaño tumoral y la invasión vascular y/o linfática.

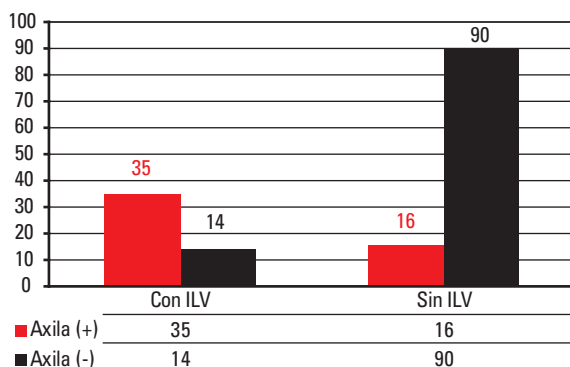


Figura 4.

## Discusión

Siempre que detectamos lesiones malignas de pequeño tamaño, se las considera lesiones de buen pronóstico. Sin embargo, no debemos dejar de tener en cuenta que cuando diagnosticamos un tumor con estas características, tuvieron que pasar ocho años para que el tumor midiera 1 cm de volumen o su equivalente de 30 duplicaciones de la célula original. Esto es lo que nosotros consideramos temprano. Pero no lo es desde el punto de vista biológico tumoral, ya que con 10 duplicaciones más, acabaría con la vida de la paciente.

De los múltiples factores pronósticos independientes descriptos en el CM, el estado de los ganglios axilares sigue siendo el factor predictivo más importante de recurrencias axilares y sobrevida.<sup>24</sup>

La LAC es el procedimiento más confiable para verificar dicho estado, pues proporciona información pronóstica y terapéutica. Existen dos razones que justificarían su realización: el tratamiento de la enfermedad axilar y la estadificación adecuada. Con lo primero, lograríamos el control regional para prevenir la recidiva local, y con lo segundo, podemos saber si la enfermedad se ha extendido o no a la axila y cuál es el número de ganglios comprometidos. Esta información nos permite identificar la necesidad de utilizar tratamiento sistémico y, además, conocer el factor de pronóstico más exacto de la enfermedad.<sup>25</sup>

Es bien conocido que uno de los factores que influyen en el compromiso axilar es el incremento del tamaño tumoral. La relación directa entre el tamaño tumoral y la axila positiva ha sido descrita en numerosas publicaciones, y todas ellas coinciden en que cuanto mayor es el tamaño tumoral, mayor es la probabilidad de compromiso axilar.

Diferentes autores han comunicado una amplia variación en la incidencia de las metástasis axilares, que va del 3 al 37% en tumores diagnosticados como T1.

Silverstein y cols., en un estudio retrospectivo, reportaron una incidencia de metástasis axilares en el 3% de las pacientes con T1a y un 17% en los T1b. Estos autores determinaron que el aumento del diámetro tumoral fue predictivo del compromiso axilar, y dada la poca frecuencia de metástasis ganglionares en los T1a, recomendaron la no resección linfática para los tumores mamarios menores a 5 mm.

Mustafa y cols., en una revisión de más de 2100 pacientes con tumores invasores menores o iguales a 1 cm, reportaron una incidencia de metástasis axilares del 21%. Estos autores determinaron por un análisis de univariados y multivariados que la incidencia de ganglios axilares positivos dependía no sólo del tamaño tumoral, sino además del grado de diferenciación y de la edad de la paciente.<sup>26,27</sup>

Es fundamental tener conocimientos de factores clínicos y anatomopatológicos para predecir el riesgo del compromiso axilar en este grupo de tumores.

Rivadeneira y cols. concluyen que el compromiso axilar depende no sólo del tamaño del tumor, sino también del grado de diferenciación y la edad de la paciente.<sup>28</sup>

El objetivo de este trabajo fue identificar pacientes con cáncer de mama y T1 con un menor riesgo de presentar metástasis axilares con relación a la evaluación de ciertas características histopatológicas tumorales, lo que permitiría plantear previamente o no un muestreo completo axilar.

En nuestro análisis podemos observar que el tamaño del tumor fue una variable estadísticamente significativa para predecir el compromiso axilar. El grupo de pacientes con T1c presentó mayor compromiso metastásico axilar en relación con los T1a y T1b. Esta incidencia global en el grupo T1a y T1b (9,8%) difiere de las cifras publicadas por otros autores, que se asocian al bajo número de casos analizados, debido a que, en nuestra experiencia en general, los CM se presentan más frecuentemente como tumores localmente avanzados.

Otro de los factores evaluados, la invasión de los espacios linfovasculares, expresión de la capacidad que tiene el tumor en progresar a la invasión, en nuestro trabajo resultó ser también un factor histopatológico predictivo de compromiso axilar, hallazgo coincidente con lo publicado por Allemand y cols., quienes, por análisis de multivariados, confirmaron como factor de predicción de compromiso axilar la invasión linfovascular y/o linfática.<sup>29</sup>

Actualmente existe una creciente tendencia a no realizar resecciones axilares, avalada por la poca frecuencia de compromiso ganglionar que presentan los tumores clasificados en pT1, principalmente pT1a y pT1b, a lo que se le sumaría la morbilidad inherente al tratamiento propiamente dicho.

López y cols., en su presentación realizada en 2006 en el Congreso de la Sociedad Argentina de Cancerología, sobre 109 carcinomas mamarios clasificados como T1, comunicaron compromiso axilar linfático en el 28,8%; la distribución en los respectivos grupos fue: 2/36 (5,5%) T1a, 16/100 (16%) T1b y 91/242 (37,6%) T1c. Estos porcentajes representaron, para este grupo de trabajo, una incidencia de metástasis axilares para tumores menores o iguales a 1 cm del 21,5%. Concluyen que no realizar linfadenectomía en estas lesiones es tentador para muchos autores, pero considerando sus resultados, se correría un alto riesgo de dejar compromiso neoplásico axilar en un porcentaje no despreciable de mujeres con CM.<sup>31</sup>

El auge del estudio del ganglio centinela, como variante de la linfadenectomía axilar, está demostrando una efectividad del 93% para predecir el compromiso de la axila, aunque se ha demostrado la presencia de falsos negativos, como lo describen Giuliano en el 8%, Hill en el 13% y Nóbliá en casi el 10% de los casos.<sup>32</sup>

De acuerdo con el análisis de nuestro trabajo, los factores predictivos histopatológicos de los pT1 que se hallaron correlacionados estadísticamente con metástasis axilar fueron:

- Tamaño tumoral.
- Presencia de invasión linfovascular.

## Conclusiones

1. Debemos considerar más de un factor predictivo de compromiso axilar linfático en este grupo de pacientes con el diagnóstico de carcinoma mamario pT1.
2. No realizar linfadenectomía axilar en lesiones de pequeño tamaño es una práctica, en nuestro medio, cada vez más frecuente. Sin embargo, se debería considerar el riesgo de dejar enfermedad a nivel axilar, con la consecuente subestadificación, principalmente en los pT1c.
3. De acuerdo con nuestros resultados, podríamos considerar el estudio del GC en lesiones pT1a y pT1b como una alternativa razonable a la tradicional LAC, y con ciertas reservas en pT1c, asociando otros factores predictivos.
4. Consideramos que para la evaluación del GC es indispensable el entrenamiento de un equipo multidisciplinario para considerar las conclusiones definitivas de su estudio, principalmente del equipo anatomopatólogo.

## Referencias

1. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al (eds.) *American Joint Committee on Cancer Staging Manual (5ª ed)*. Philadelphia: JB Lippincott; 1997.
2. Veronesi U, Zurrada S, Mazzarol G, et al. *Extensive frozen section examination of axillary sentinel nodes to determine selective axillary dissection*. *Worl J Surg* 2001;25(6):806-8.
3. McGee JM, Youmans R, Clingan F, Malnar K. *The value of axillary dissection in T1a breast cancer*. *Am J Surg* 1996;172:501-504.
4. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, et al. *Predicting axillary node positivity in patients with invasive carcinoma of the breast by using a combination of T category and palpability*. *J Am Coll Surg* 1995;180:700-4.
5. Parmigiani G, Berry DA, Winer EP, Tebaldi C, Iglehart JD, Prosnitz LR. *Is axillary lymph node dissection indicated for early-stage breast cancer? A decision analysis*. *J Clin Oncol* 1999;17:1465-1473.
6. Perez EA. *The role of axillary node dissection in patients with invasive breast cancer: a medical oncology perspective and abstracts of the 80th International Congress on Anti-Cancer treatment*. Paris, France, February 3-6, 1998:124.
7. McGuire WL, Clark GM. *Prognostic factors and treatment decisions in axillary-node-negative breast cancer*. *N Engl J Med* 1992; 326:1756-61.
8. Hottorbagyi GN, Singletary SE, Strom EA. *Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer*. En: Harris J, Lippman M, Morrow M, Osborne CK (eds.) *Diseases of breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000:645-660.

9. Barth AM, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997; 15:1918-1922.
10. Moffat F, Senofsky G, Davis K, Clark KC, Robinson DS, Ketcham AS. Axillary node dissection for early breast cancer: some is good, but all is better. *J Surg Oncol* 1992;51:8-13.
11. Cady B. Use of primary breast carcinoma characteristics to predict lymph node metastases. *Cancer* 1997;79:1856-1861.
12. Heimann R, Bradley J, Hellman S. The benefits of mammography are not limited to women of ages older than 50 years. *Cancer* 1998; 82:2221-2226.
13. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node, status and survival in 24.470 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181-187.
14. Giuliano AE, Barth AM, Spivack B, Beitsch PD, Evans SW. Incidence and predictors of axillary metastasis in T1 carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1996 Sep; 183(3):185-189.
15. Arisio R, Sapino A, Cassoni P, Accinelli G, Cuccorese MC, Mano MP, Bussolati G. What modifies the relation between tumour size and lymph node metastases in T1 breast carcinomas? *J Clin Pathol*. 2000 Nov;53(11):846-50.
16. Chontos AJ, Maher DP, Rutzer ER, Fenoglio ME. Axillary lymph node dissection. Is it required in T1a breast cancer? *J Am Coll Surg* 1997; 184:493-498.
17. Mann GB, Port ER, Rizza C, Tan LK, Borgen PI, Van Zee KJ. Six-year follow-up of patients with microinvasive, T1a y T1b breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:591-598.
18. White RE, Vezeridis MP, Konstadoulakis M, Cole BF, Wanebo HJ, Bland KI. Therapeutic options and results for the management of minimally invasive carcinoma of the breast: influence of axillary dissection for treatment of T1a and T1b lesions. *J Am Coll Surg* 1996; 183:575-582.
20. Gentilini O, Trifiro G, Soteldo A, Luini A, Intra M, Galimberti V, Veronesi P, Silva L, Gandini S, Paganelli G, Veronesi U. Sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer. The experience of the European Institute of Oncology. *Eur J Surg Oncol* 2006 Jun; 32(5):507-510.
21. Reunión Nacional de Consenso. Biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama. *Rev Arg Mastol* 2005; 24(83):84-92.
22. Kelley MC, Hansen N, McMasters KM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2004; 188:49-61.
23. Martin RC, Chagpar A, Scoggins C, Edwards Mt, Hagendoorn L, Stromberg A, McMasters K. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2005 Jun; 241(6):1005-1015.
24. Krag DN, Weaver DL y cols. The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation trial. *N Engl J Med* 1998; 339:941-946.
25. Loza J, Coló F, Galich M, Maciel A, Domenichini E, Viniegra M, Nadal M, Chacon R. Biopsia del ganglio centinela negativo sin linfadenectomía axilar posterior en pacientes con cáncer de mama. Estudio observacional prospectivo. *Rev Arg Mastol* 2004; 23(78):26-8.
26. Fischer ER, Fischer B. Pathologic findings from the national surgical adjuvant projet (protocol 4) X. Discriminants for tenth year treatment failure. *Cancer* 1984; 53:12-23.
27. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Serofsky GM, Colbum WJ, Gammagami P. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma: is it indicated? *Cancer* 1994; 73:664-667.
28. Mustafa IA, Cole B, Wanebo HJ y cols. The impact of histopathology on nodal metastases in minimal breast cancer. *Arch Surg* 1997; 132:384-391.
29. Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, Hanna K, Daly JM, Osborne MP. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a y T1b breast carcinomas. Analysis in more 900 patients. *J Am Coll Surg* 2000; 191:1-6.
30. Allemand D, Núñez De Pierro A. Análisis del compromiso axilar en 311 Carcinomas Invasores de la Mama menores de un centímetro. *Rev Arg Mastol* 2004; 23(78):45-56.
31. López M, Novelli J. Premio al Mejor Trabajo homenaje Dr. Estévez. Sociedad Argentina de Cancerología. Agosto 2006.
32. Noblía C, Morgado C, González E, Armanasco E, Azar E, Gorostidy S, Chirife A, Giménez L, Marino L. Ganglio centinela en cáncer de mama. Experiencia del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. Universidad de Buenos Aires. *Rev Arg Mastol* 1999; 18(61):317-331.



# Nuevo estándar de tratamiento adyuvante en cáncer de pulmón ¿Cuál es la evidencia?

Ana Rodríguez Castelli

Asesora Médica Pierre Fabre Oncologie

La quimioterapia adyuvante posquirúrgica ha sido recientemente incorporada como el nuevo estándar de tratamiento en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), y vinorelbina asociada a cisplatino es la única asociación ampliamente estudiada con resultados positivos en esa indicación. Aun cuando ha habido alguna mejora en el tratamiento global de los pacientes con NSCLC, la supervivencia a 5 años de estos pacientes no ha experimentado grandes avances en los últimos años, sobre todo si lo comparamos con otras enfermedades como de mama y colon; la cirugía sigue siendo la única cura potencial.

¿Y cuál es la explicación de esta baja supervivencia a 5 años? Principalmente el pobre pronóstico al momento del diagnóstico, debido a la falta de programas de detección precoz. En general, los tumores reseca- bles son pocos y la mayoría de los pacientes son diagnosticados al momento en que la enfermedad ya se encuentra avanzada y el riesgo de recaída y metástasis es muy alto. Hoy, la evidencia científica ha demostrado que realizar quimioterapia adyuvante luego de la cirugía mejora el pronóstico: en aquellos pacientes con tumor reseca- ble con ganglios positivos, la combinación de cirugía + quimioterapia es el modo de aumentar su supervivencia.

## ¿Cuál es la evidencia de la que disponemos?

Antes del año 2000, la mayoría de los estudios de fase III que intentaron demostrar la eficacia de realizar quimioterapia adyuvante en cáncer de pulmón obtuvieron resultados negativos; no había una clara evidencia para tratar estadios iniciales de NSCLC con cirugía seguida de QT adyuvante.

El primer metaanálisis del NSCLC Collaborative Group publicado en 1995 examinó el rol de quimioterapia en NSCLC y como parte de este análisis, la utilización de quimioterapia adyuvante. Incluyó 1.394 pacientes de 8 estudios de fase III aleatorizados a recibir cirugía sola vs. cirugía + QT basada en platino (CDDP). El beneficio absoluto obtenido con la quimioterapia fue del 5% a 5 años; estas diferencias observadas no fueron significativas (*hazard ratio* [HR] = 0,87; intervalo de confianza de 95% [IC95%]: 0,74-1,02; p = 0,08), sólo mostraron una tendencia de beneficio en supervivencia con la utilización de esquemas de quimioterapia con platino; sin embargo, sus hallazgos incentivaron el interés para desarrollar estudios sobre la utilización de quimioterapia posoperatoria en tumores reseca- dos completamente.

Luego del año 2000 se realizaron cuatro estudios randomizados con quimioterapia adyuvante basados en platino y uno con carboplatino (DBDCA). Tres de estos cinco estudios incluyeron pacientes en estadio

**Tabla 1.** Estudios aleatorizados con adyuvancia basada en platino, posteriores a 2000.

Estudio	Año	N	Quimioterapia	Estadio
ALPI	2003	1.209	MMC-VDS-CDDP	I - IIIA
IALT	2004	1.867	QT basada en CDDP*	I - IIIA
JBR10	2005	482	NVB-CDDP	IB - II
CALGB 9633	2006**	344	PCT-CBDCA	IB
ANITA	2006	840	NVB-CDDP	I - IIIA

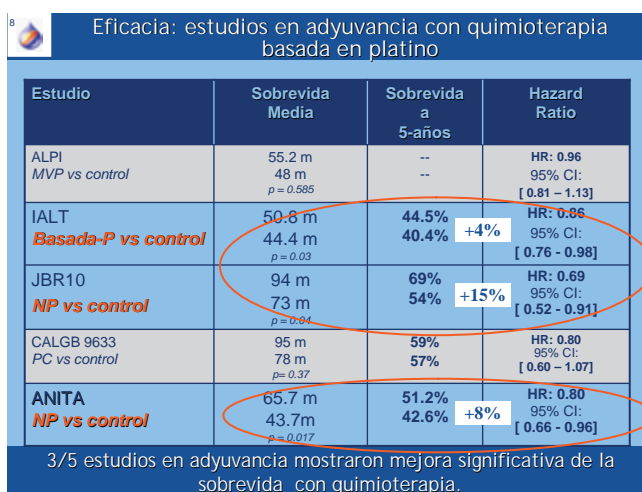
\* Drogas combinadas con platino: etopósido 56%, vinorelbina 27%, vinblastina 11%, vindesina 6%.  
\*\* Primera presentación: ASCO 2004.

I a IIIA y tres de estos cinco estudios incluyeron tratamiento con vinorelbina + platino (Tabla 1).

## ¿Cuál fue la eficacia reportada en estos estudios?

Tres de 5 estudios mostraron un aumento significativo de la supervivencia. Todos los estudios positivos incluían pacientes tratados con vinorelbina + CDDP (27% en el estudio IALT).

El estudio americano CALGB incluyó pacientes aleatorizados a PCT + CBDCA vs. observación y mostró resultados positivos en oportunidad de su primera presentación en ASCO 2004; esta ventaja desapareció luego del seguimiento más prolongado que se reportó en 2006 (Figura 1).



**Figura 1.** Eficacia: estudios en adyuvancia con quimioterapia basada en platino.

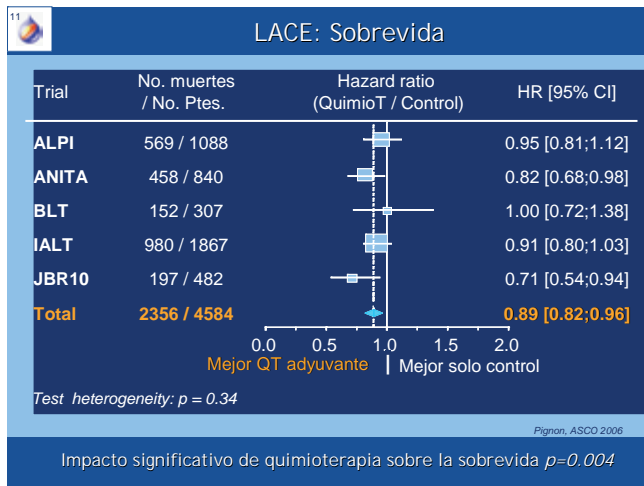


Figura 2. LACE: sobrevida.

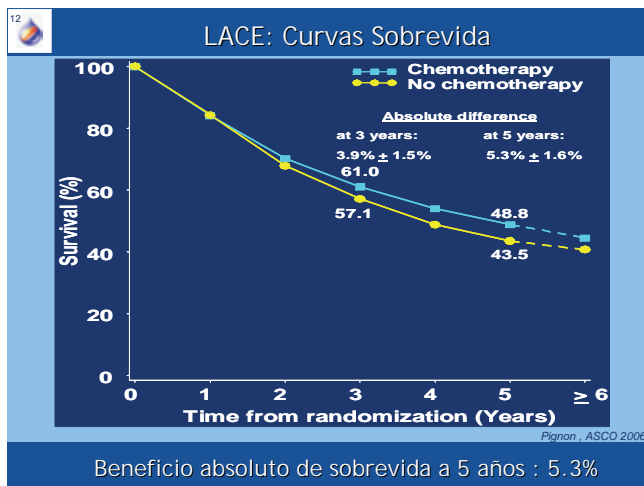


Figura 3. LACE: curva sobrevida.

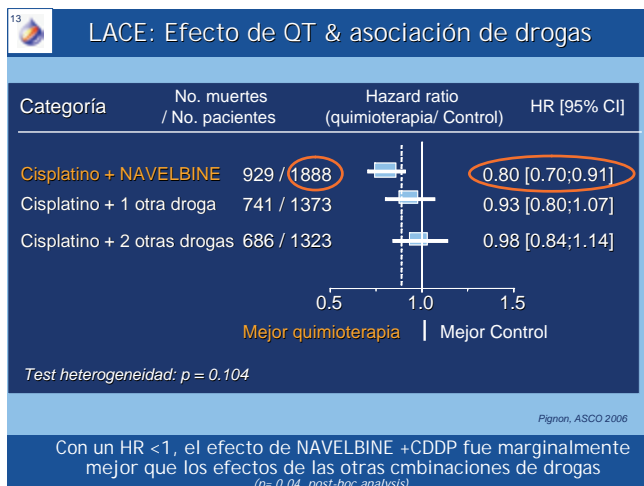


Figura 4. LACE: efecto de QT y asociación de drogas.

Tabla 2. Eficacia y toxicidad de vinorelbina + CDDP adyuvante en pacientes mayores y menores de 65 años.

	Observación		Vinorelbina/CDDP	
	≤ 65	> 65	≤ 65	> 65
Mediana edad	≤ 65	> 65	≤ 65	> 65
Sobrevida a 5 años	58%	46%	66%	70%
Sobrevida a 5 años enfermedad específica	60%	56%	73%	73%
Toxicidad relacionada a QT	-		No hubo diferencia	

Ref.: Pepe y cols. ASCO 06: análisis subgrupo del estudio JBR10.

El análisis de los resultados obtenidos según la edad de los pacientes, fue presentado por C. Pepe y cols. en ASCO 2006; se observó que no hubo diferencias en sobrevida entre pacientes menores y pacientes mayores de 65 años en ambos grupos (observación vs. QT).

Dentro del grupo tratado con adyuvancia, se analizó la toxicidad relacionada con QT comparando pacientes menores y pacientes mayores de 65 años, no se observándose diferencias. El grupo de pacientes mayor a 75 años requiere de mayores estudios ya que se observó un impacto potencialmente negativo de la adyuvancia (Tabla 2).

De modo de obtener una conclusión clara sobre cual debería ser el tratamiento de pacientes con tumores de pulmón completamente reseca-dos, Pignon y cols. publicaron en ASCO 2006 el Lung Adyuvant Cisplatin Evaluation (LACE), un metaanálisis que incluye un pool de estudios con distintas combinaciones de quimioterapia en adyuvancia basadas en platino. Evaluaron 5 estudios que incluían un total de 4.584 pacientes con cáncer de pulmón totalmente reseca-do que habían recibido QT con platino vs sin QT o QT con platino más radioterapia posoperatoria vs radioterapia posoperatoria sola.

El metaanálisis LACE confirma que realizar adyuvancia tiene un impacto significativo sobre la sobrevida (p= 0.004) y es mejor que realizar solo control posoperatorio (sin QT adyuvante). En el cuadro siguiente se observa este impacto (Figura 2).

Observemos en las curvas de sobrevida halladas en el metaanálisis LACE que el beneficio absoluto de sobrevida del grupo tratado con QT fue superior a 5% (Figura 3).

Evidentemente, la sobrevida del grupo que realizó quimioterapia basada en platino, es mayor.

Entre los diferentes esquemas de quimioterapia estudiados en este metaanálisis, los mejores resultados fueron obtenidos con la combinación vinorelbina + cisplatino (Figura 4).

Al mirar los resultados del estudio ANITA se observa que los pacientes con más claro beneficio en su sobrevida son aquellos con ganglios positivos (N1 y N2), para quienes la sobrevida casi se duplicó (Figura 5). En el metaanálisis LACE se confirma lo visto en el estudio ANITA: los pacientes que más se beneficiaron de recibir quimioterapia adyuvante con vinorelbina + cisplatino fueron los estadios II y III y en menor medida IB (Figura 6).

El metaanálisis LACE permitió llegar a las siguientes conclusiones:

- En quimioterapia adyuvante en cáncer de pulmón deben utilizarse esquemas basados en platino porque mejora la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad.

- Vinorelbina asociada a cisplatino es la combinación más promisoría.
- La quimioterapia adyuvante basada en platino es ciertamente efectiva en pacientes con estadio II y III.

A partir de los resultados obtenidos en el metaanálisis LACE, fue lógico realizar un metaanálisis que incluyera solo estudios en los que se había utilizado la combinación vinorelbina + platino como quimioterapia adyuvante. Los resultados fueron presentados por J. Y. Douillard en ESMO.

### Análisis del metaanálisis Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE) Vinorelbine

El metaanálisis comprende un pool de datos de 4 estudios aleatorizados que incluyeron 1.888 pacientes con cáncer de pulmón completamente reseccionado. Se comparó vinorelbina + cisplatino vs. sin quimioterapia, o vinorelbina - cisplatino + radioterapia posoperatoria vs. radioterapia posoperatoria sola.

El objetivo primario fue sobrevida global con el régimen vinorelbina + cisplatino.

Los datos considerados para la evaluación LACE Vinorelbine son datos individuales de los estudios ANITA, IALT, JBR10 + los datos de la parte que incluía adyuvancia del estudio inglés BLT. Los resultados mostraron que vinorelbina + platino ofreció a los pacientes con tumores completamente reseccionados un beneficio significativo en sobrevida (Figura 7).

Observemos, en la Figura 8, las curvas de sobrevida halladas en LACE Vinorelbine. Con un seguimiento promedio de 5,1 años, el beneficio absoluto en sobrevida fue de casi 9%, claramente superior al observado en el análisis global (LACE) que incluía distintas combinaciones de drogas.

Así como en el análisis global, el subanálisis LACE Vinorelbine también mostró un beneficio mayor de la utilización de adyuvancia con vinorelbina + platino en los estadios más avanzados de la enfermedad (Figura 9).

### Conclusiones del subanálisis LACE Vinorelbine

Como comentó el profesor Douillard: *“La combinación vinorelbina + platino debe ser recomendada en los pacientes con NSCLC completamente reseccionados estadios II y III”*.

Vinorelbina + platino es el nuevo y único estándar de tratamiento para pacientes en quienes se ha podido reseccionar quirúrgicamente el tumor, pues los nuevos metaanálisis han demostrado que no es lo mismo realizar quimioterapia adyuvante que no hacerla; y la combinación que mayor beneficio trae en la sobrevida del paciente es:

**Vinorelbina ORAL 80 mg/m<sup>2</sup> D1 y D8\* o Vinorelbina IV 25 o 30 mg/m<sup>2</sup> + 80 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino D1. Ciclos de 3 semanas.**

\*previo test de mielosensibilidad con 60 mg/m<sup>2</sup> en D1 y D8 del 1er ciclo; luego, escalar a 80 mg/m<sup>2</sup> en ausencia de neutropenia severa.

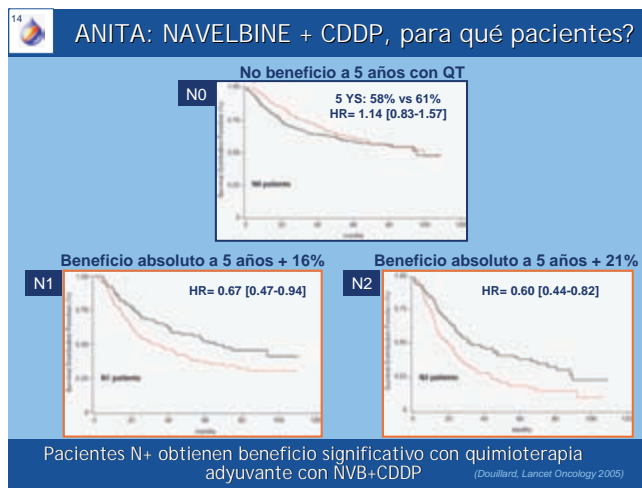


Figura 5. ANITA: Navelbine + CDDP: ¿para qué pacientes?

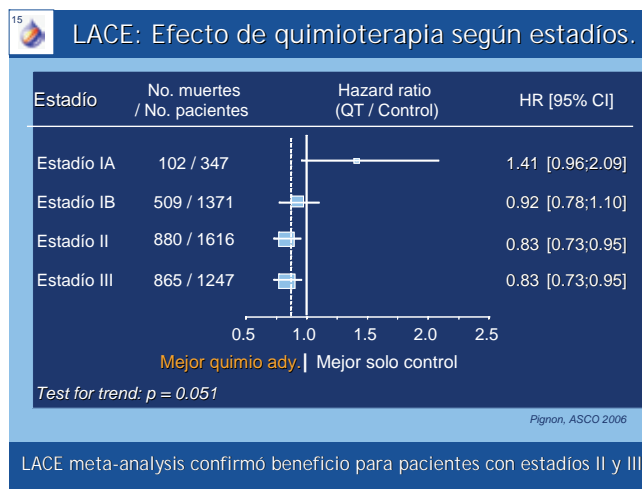


Figura 6. LACE: efecto de la quimioterapia según estadios.

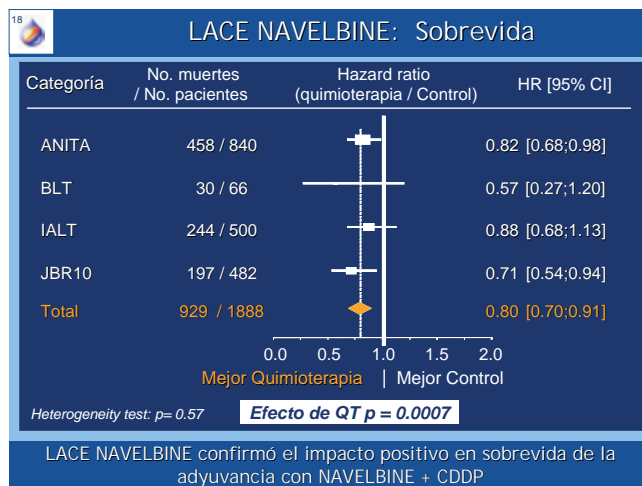


Figura 7. LACE Navelbine: sobrevida.

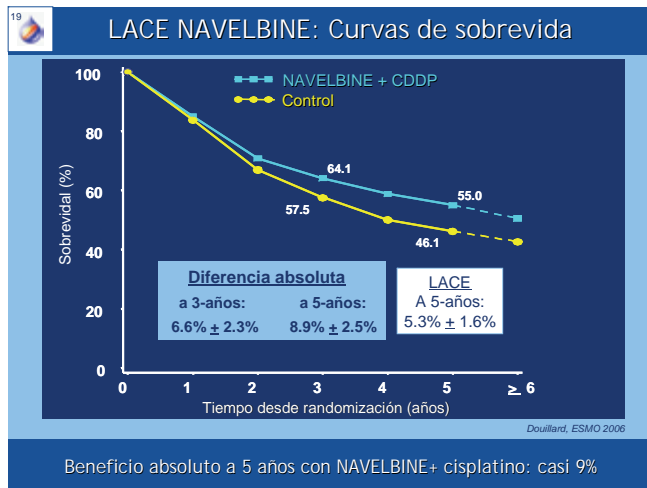


Figura 8. LACE Navelbine: curva sobrevida.

Hace algunos años se utilizaba un esquema de vinorelbina semanal, los estudios más nuevos han demostrado que con la utilización D1 y Día 8 se obtiene la eficacia esperada optimizando la tolerancia hematológica y respetando una buena intensidad de dosis. Es por ello que es ahora el esquema más utilizado.

Asimismo, la disponibilidad de vinorelbina oral permite que a aquellos pacientes a quienes se les ha reseca el tumor, se los pueda aliviar de los problemas de la administración endovenosa del tratamiento, con un menor impacto en su calidad de vida. Según lo investigado por Catania C y cols. (*Breast Cancer Research and Treatment*, 2005) la gran mayoría de los pacientes prefieren recibir el tratamiento de quimioterapia vía oral.

A modo de conclusión, compartimos un slide de la presentación del Dr. Schiller en ASCO 2006 al abordar el tema "Adyuvancia en cáncer de pulmón", en donde se pregunta: "¿Entonces qué hemos aprendido?"

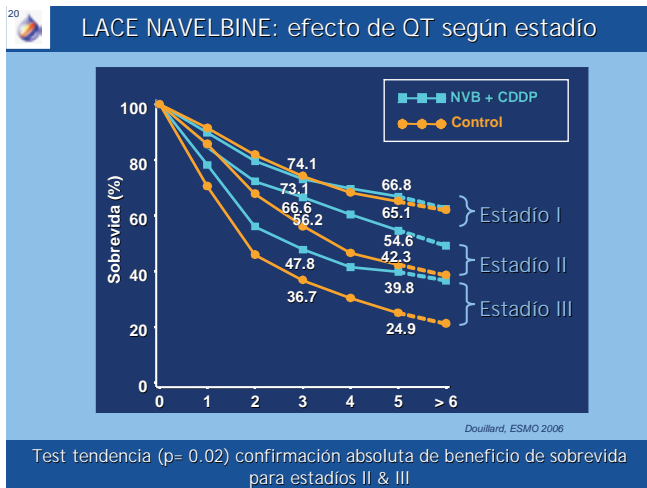


Figura 9. LACE Navelbine: efecto de QT y asociación de drogas.

**So What Have We Learned?**

- Which patients?** Good PS > 65 y/o
- Which drugs?**
  - Cislatin dose important
  - Vinorelbine clearly works
  - Don't know enough about other drugs w/ appropriate dose of cis
- Which stages?**
  - IB a question
  - II - IIIA
- Statistics?**
  - "Facts are stubborn things, but statistics are more pliable"
  - Mark Twain, 1835-1910

41

# Actualizador Bibliográfico

## Análisis de la seguridad cardíaca de adriamicina y ciclofosfamida seguida de paclitaxel con o sin trastuzumab en cáncer de mama adyuvante un estudio del North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) N9831 del HER-2

**Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, et al.**

Mayo Clinic (Rochester, MN), Sidney Kimmel Cancer Center at Johns Hopkins (Baltimore, MD), Indiana University Cancer Center (Indianápolis, IN), Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Nueva York, NY), Dana Farber Cancer Institute (Boston, MA), EE.UU.

J Clin Oncol

Vol 26, Número 8, Marzo 2008.

**Palabras clave:** seguridad cardíaca, trastuzumab, cáncer de mama temprano.

Aproximadamente un 20% de tumores invasivos de mama exhiben sobreexpresión del HER-2. Los tumores HER-2 positivos son una enfermedad con mayor agresividad y probabilidad de recurrencia, a diferencia de los tumores HER-2 negativos.

El tratamiento adyuvante con adriamicina + ciclofosfamida (AC) mejoró significativamente la supervivencia global y libre de enfermedad, particularmente cuando se administra en forma secuencial con paclitaxel.

Los estudios NCCTG N9831 y el NSABP B-31 demostraron que el agregado de trastuzumab a los regímenes de quimioterapia consiguió reducir un 52% la recurrencia de enfermedad y un 33% el riesgo de muerte comparado con la quimioterapia sola.

El trastuzumab es generalmente bien tolerado y no se asocia con los efectos comunes de la quimioterapia; sin embargo, con su administración se observa disfunción cardíaca con disminución de la fracción de eyección y fallo cardíaco congestivo (CHF, *congestive heart failure*).

En el presente estudio, de fase III, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a las siguientes ramas:

- Rama A: AC (q3w x 4) seguido de paclitaxel (qw x 12)
- Rama B: AC (q3w x 4) seguido de paclitaxel (qw x 12) y luego trastuzumab (qw x 52)
- Rama C: AC (q3w x 4) seguido de paclitaxel + trastuzumab (qw x 12) y luego trastuzumab (qw x 40).

La terapia radiante y/o hormonal se indicó al finalizar la quimioterapia. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con carcinoma mamario invasivo con axila negativa y factores de alto riesgo o axila positiva que expresen HER-2 positivo, sin antecedentes cardiovasculares.

Se realizó MuGA tres semanas antes de la aleatorización y a los 3, 6 y 9 meses; y 3 meses después de la discontinuación/terminación del estudio.

De los 1.944 pacientes enrolados en el estudio antes del 25 de abril de 2004 que iniciaron tratamiento post-AC, en 39 se confirmó CHF (rama A, n = 2; rama B, n = 18; rama C, n = 19).

La incidencia acumulativa de eventos cardíacos al año fue de 0,0% en la rama A, 1,6% en la rama B y 3,3% en la rama C.

La incidencia acumulativa a los 2 años fue de 0,2% en la rama A, 2,7% en la rama B y del 3,3% en la rama C.

La incidencia acumulativa a los 3 años fue de 0,3%, 2,8% y 3,3% respectivamente.

Los 39 pacientes que desarrollaron CHF tenían un nivel satisfactorio de LVEF (fracción de eyección ventricular izquierda) post-AC. Estos pacientes suspendieron el trastuzumab al momento del diagnóstico de CHF, y la mayoría recibió la medicación cardiológica correspondiente.

La radioterapia fue iniciada dentro de las 5 semanas de completado el paclitaxel. De los 37 pacientes asignados a regímenes que contenían trastuzumab y que desarrollaron CHF, 13 no recibieron RT, 9 recibieron

RT después del diagnóstico de CHF, 2 presentaron CHF durante la radioterapia y 13 desarrollaron CHF después de completar la RT.

Los factores univariantes asociados con riesgo incrementado de un evento cardíaco dentro de los 3 años de iniciado el tratamiento post-AC incluyen edad > 60 años, uso previo o concurrente de mediación antihipertensiva, registro de LVEF menor del 55% por encima del LLN.

## Conclusiones

- Una alta proporción de pacientes en las ramas que incluyeron trastuzumab desarrollaron un evento cardíaco, pero la incidencia fue menor del 4% por encima de los regímenes que no contenían trastuzumab.
- La función cardíaca de la mayoría de los pacientes que experimentaron CHF mejoró después de recibir tratamiento médico estándar.

- La incidencia acumulativa de eventos cardíacos fue del 3,3% cuando el paclitaxel se administró en forma concurrente con el trastuzumab, y fue del 2,8% en el tratamiento secuencial.
- Se observó una tendencia a mejorar la supervivencia libre de enfermedad con el tratamiento concurrente que con el secuencial.
- A dos años de seguimiento, la incidencia de eventos cardíacos en la rama B fue del 2,7% versus 0,2% en la rama A.
- Se necesita un seguimiento a largo plazo para determinar la totalidad de los eventos adversos cardíacos. Futuros análisis de pacientes que experimentaron disfunción cardíaca en este estudio pueden revelar nuevos indicadores pronósticos o predictores de disfunción cardíaca para la selección de tratamiento para pacientes con cáncer de mama temprano HER-2 positivo.

# Factores relacionados a complicaciones quirúrgicas y su impacto en el estado funcional en 236 pacientes operados de tumores malignos en un hospital latinoamericano

**Rabadán AT, Hernandez D, Eleta M, Pietrani M, Baccanelli M, Christiansen S, Teijido C.**

Servicio de Neurocirugía, Radiología, Patología y Anestesiología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Rep. Argentina.

Surgical Neurology

Vol 68, pp(412-420)2007.

**Palabras clave:** *Performance Status-Tumor Cerebral Maligno-Complicaciones postoperatorias.*

La cirugía citoreductora es la primera etapa terapéutica en las terapias multimodales para el tratamiento de los tumores malignos cerebrales. Recientes informes demostraron que la extensión de la resección del tumor y el número de reoperaciones tiene gran influencia en la calidad de vida y supervivencia en pacientes con tumores intraaxiales cerebrales. Sin embargo, los procedimientos quirúrgicos llevan riesgo de complicaciones posoperatorias. Publicaciones previas de complicaciones quirúrgicas de tumores cerebrales malignos reflejan la experiencia de instituciones que reportan solo estudios retrospectivos o no controlados. No hay estudios que evalúen la selección sistemática de pacientes con tumores cerebrales para la resección quirúrgica, tal vez porque esto

solo puede ser evaluado en estudios aleatorizados.

El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia de factores asociados con morbilidad de la cirugía resectiva y analizar el impacto de complicaciones sobre el status funcional del paciente.

Entre junio de 1999 y junio de 2005 se realizaron 236 craneotomías en 203 pacientes para resección de tumores malignos cerebrales.

Los pacientes elegidos debían tener un PS (performance status) de 60 o más, buen estado general y tumores resecables.

En este estudio se evaluaron las complicaciones y la mortalidad de los 30 días de la cirugía.

Se utilizaron microcirugía y coagulación bipolar.

Las complicaciones fueron clasificadas en dos grupos: neuroquirúrgico y sistémico y cada uno de estos en eventos mayores y menores.

Las siguientes variables fueron analizadas: edad, sexo, PS preoperatorio, status ASA, extensión de la resección tumoral, histología, número de cirugías y PS posoperatorio.

## Resultados

Un total de 37 complicaciones quirúrgicas fueron encontradas con una incidencia del 15,68%.

Según el tipo de complicaciones se encontraron 11,4% de complicaciones

neuroquirúrgicas mayores; 2,9% de complicaciones neuroquirúrgicas menores; 2,11% de complicaciones sistémicas mayores y 2,54% de complicaciones sistémicas menores.

El 92% de los pacientes mantuvo o mejoró su PS en el posoperatorio. Los pacientes con ASA 3-4 se asociaron con mayor morbilidad posoperatoria. Tener un PS menor de 90% fue un factor predictivo de complicaciones.

Se presentaron mayores complicaciones en pacientes con glioma grado III.

La edad, extensión de resección y número de cirugías no constituyeron factores de riesgo de morbilidad.

# Calendario Oncológico 2008

---

## Marzo

**28-29:** Fifth Internacional Symposium on Ovarian Cancer Gynecologic Malignancies. New York . United States.

## Mayo

**4-6:** World Congress of Brachytherapy. Boston (MD). United States.

**19-23:** First International Congress on Nutricion and Cancer. Turquía.

**30 mayo-3 junio:** 2008 ASCO Annual Meeting. Chicago (IL). United States.

## Junio

**4-7:** 10th Internacional Conference on Malignant Lymphoma. Lugano. Suiza.

**18-21:** Ninth International Lung Cancer Congress. Koloa (HI). Unites States.

**22-28:** World Conference on Interventional Oncology and Best of ASCO Annual Meeting. Los Angeles (CA). Unites States.

**26-28:** 2008 International Symposium of Supportive Care in Cancer. Multinational Association of Supportive Care of Cancer. Houston (TX). United States.

## Julio

**19-23:** 7th International Conference on Head and Neck Cancer. San Francisco (CA). United States.

## Agosto

**27-31:** International Union Against Cancer (UICC) World Congress. Ginebra. Suiza. [www.uicc-congress.org](http://www.uicc-congress.org).

## Septiembre

**12-16:** 33rd ESMO Congress. Estocolmo. Suecia. [www.esmo.org](http://www.esmo.org)

**21-25:** 50th ASTRO Annual Meeting. Boston (MA). United States.

## Octubre

**9-10:** 3rd Latin American Conference on Lung Cancer.(LALCA). Viña del Mar. Chile.



# Reglamento y normas para la presentación de artículos para la publicación en la Revista Argentina de Cancerología

La Revista Argentina de Cancerología es la publicación oficial de la Sociedad Argentina de Cancerología. El pedido de publicación deberá dirigirse a:  
Sociedad Argentina de Cancerología  
Comité Editorial  
Av. Santa Fe 1171 | Buenos Aires | Argentina

Con el propósito de que la *Revista Argentina de Cancerología*, publicación oficial de la Sociedad Argentina de Cancerología, pueda ser indexada a nivel nacional (CONICET), su contenido editorial se adecuará a las normas del CAICYT.

La Revista contará con varias secciones: Editoriales, Trabajos Originales, Trabajos de Revisión, Controversias, Artículos de Opinión, Cartas al Editor, Actividades Societarias, Actualizador Bibliográfico y Calendario Oncológico.

Editoriales. Cualquier miembro de la Sociedad Argentina de Cancerología (SAC), cualquier miembro de la Comisión Directiva o cualquier persona destacada, por invitación, podrá escribir un Editorial para la Revista. Los temas podrán ser variados: sobre comentarios de los artículos que se publican en el cuerpo de la revista, sobre temas de actualidad, sobre un novedoso hallazgo científico, sobre una fecha clave, etc. Su contenido no implica que la revista comparta las expresiones vertidas. Deberá estar firmado por el autor (o autores), así como su grado académico.

Todo artículo deberá ser acompañado por la siguiente declaración escrita, firmada por los autores o por el autor principal, haciendo constar su dirección postal y teléfono: "El/Los autor/es transfieren todos los derechos de autor del manuscrito titulado "-----" a la Revista Argentina de Cancerología en el caso de que el trabajo sea publicado. El/Los abajo firmante/s declaran que el artículo es original, que no infringe ningún derecho de propiedad intelectual u otros derechos de terceros, que no se encuentra bajo consideración de otra revista y que no ha sido previamente publicado. El/Los autor/es confirman que han revisado y aprobado la versión final del artículo así como certifican que no hay un interés económico directo en el sujeto de estudio ni en el material discutido en el manuscrito".

Los artículos enviados para su publicación deben ser originales e inéditos, si bien pueden haber sido comunicados en sociedades científicas, en cuyo caso corresponderá mencionarlo. El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar los artículos, así como de proponer modificaciones cuando lo estime necesario. El artículo enviado a la Revista Argentina de Cancerología para su publicación será sometido a la evaluación del Comité Editorial el que se expedi-

rá en un plazo menor de 45 días y la Secretaría de Redacción informará su dictamen de forma anónima a los autores del artículo, así como de su aceptación o rechazo. La publicación de un artículo no implica que la Revista comparta las expresiones vertidas en él.

La Revista Argentina de Cancerología considerará para la publicación de los artículos, los requerimientos establecidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas que elaboraron los "Requisitos Uniformes para Preparar los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas" (Ann Intern Med 1997; 126: 36-47) y su actualización de mayo 2000. El idioma de publicación es el castellano.

Los artículos deben ser impresos con el siguiente formato: papel blanco, tamaño carta o A 4 con márgenes superior e inferior de 30 mm y laterales de 25 mm, a simple faz, doble espacio en todas las hojas, incluidas la correspondiente al título, agradecimientos, referencias, etc. Cada sección comenzará en una página nueva. Las páginas serán numeradas correlativamente en el ángulo superior derecho de cada página. Se acompañará en lo posible otra copia en disquete de 3´5 HD, la que debe tener el texto y gráficos completos. Se trata de poder disponer del texto puro para una mejor y más rápida edición. El autor deberá contar con copia de todo lo que remita para su evaluación. Un autor será responsable del trabajo y consignará su dirección, número telefónico y e-mail para recibir la correspondencia vinculada a la publicación.

Estructura del trabajo: Cada parte del manuscrito empezará en página aparte, secuencia: I) Título y autores con grado académico en primera página; II) Resumen y palabras clave; III) Texto del artículo; IV) Agradecimientos; V) Bibliografía; VI) Ilustraciones (tablas, gráficos y fotografías).

I) Título y autores: Primera página, debe incluir: el título (conciso e informativo, también traducido al inglés); el nombre completo de los autores, su grado académico u hospitalario, el jefe de servicio; el nombre y dirección de la institución donde se ha realizado el trabajo; el nombre, dirección, número telefónico, fax y e-mail del autor responsable de la correspondencia sobre el manuscrito; el/las fuente(s) de apoyo si las hubiere.

II) Resumen y palabras clave: En español e inglés. El máximo de pa-

labras permitidas será de 150. El resumen debe contener:

Los antecedentes: son una puesta al día del estado actual del problema o sea, cuál es el problema que lleva al estudio.

El objetivo explica qué se quería hacer, con quiénes y para qué.

El diseño es el tipo de estudio realizado.

Los métodos detallan la forma en que se realizó el estudio.

Los resultados deben incluir los hallazgos más importantes.

Las conclusiones constituyen la respuesta directa a los objetivos planteados y deben estar avaladas por los resultados. Al pie de cada resumen deberán figurar una lista de 2 ó 3 palabras clave (key words) (preferentemente deberán utilizar los términos incluidos en la lista de encabezamientos de materias médicas [Medical Subject Headings] (MeSH) que se encuentra en la base de datos Medline que es realizada por la Biblioteca Nacional de Medicina de EEUU y es de acceso gratuito a través de internet con la interfase pubmed.

III) Tipos de trabajos: Artículos Originales, Comunicaciones, Artículos de Actualización, Artículos de Revisión, Cartas al Editor, Actividades Societarias, Actualizador Bibliográfico, Calendario Oncológico.

Artículos Originales: Deben describir totalmente, pero lo más brevemente posible los resultados de una investigación clínica o de laboratorio que cumpla con los criterios de una metodología científica. Se considera aceptable una extensión máxima de 10 páginas. En los artículos largos se pueden agregar subtítulos para mayor claridad. El artículo deberá estar organizado de la siguiente manera: Introducción, Material y Métodos, Resultados, Comentarios. a) Introducción: Se indicará el campo genérico al cual se referirá el trabajo así como el propósito del mismo. Se resumirá la justificación del estudio y se deberán dar a conocer los objetivos de la investigación: (qué se quiere hacer, con quiénes y para qué). Se evitará aquí la inclusión de datos o conclusiones del trabajo. b) Material y Métodos: Se definirá la población, es decir los criterios de inclusión, exclusión y eliminación empleados para el ingreso de pacientes al estudio, así como también el lugar y fecha exacta de realización del estudio. En caso de haber empleado procesos de aleatorización, se consignará la técnica. Se debe dejar constancia en caso de ser necesario, de la solicitud del consentimiento informado a los pacientes y de la aprobación del Comité de Ética responsable de la Institución. Se definirán con precisión las variables estudiadas y las técnicas empleadas para medirlas. Se informarán las pruebas estadísticas, con suficiente detalle de modo que los datos puedan ser verificados por otros investigadores, fundamentando el empleo de cada una de ellas. Se proporcionará el nombre del programa estadístico empleado para el procesamiento de los datos y se identificarán con suficiente detalle los procedimientos, equipos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) así como medicamentos y sustancias químicas empleadas, incluidos los nombres genéricos, las dosis y las vías de administración, para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. c) Resultados: Se presentarán en el texto, en las tablas o en los gráficos siguiendo una secuencia lógica. No se repetirán en el texto todos los datos que aparezcan en las tablas o en los gráficos; sólo se destacarán o resumirán las observaciones importantes.

d) Comentarios: Incluyen las Conclusiones (consistirán en afirmaciones breves y precisas que responderán al objetivo de la investigación fundamentadas por los resultados obtenidos) y la Discusión (donde se pueden plantear especulaciones y formular nuevas hipótesis, surgidas de la investigación).

Comunicaciones: Estarán constituidas por Introducción, Caso clínico y Discusión. Tendrán una extensión máxima de 6 hojas de texto, con 2 ilustraciones (tablas o gráficos) y un máximo de 4 fotografías. Los resúmenes (castellano e inglés) no deberán exceder las 150 palabras cada uno. La bibliografía no tendrá un número mayor de 15 citas.

Artículos de Actualización y de Revisión: La estructura de éstos tiene una organización libre con el desarrollo de los diferentes aspectos del tema y si el autor ha realizado un análisis crítico de la información, se incluirá un apartado de Discusión. Se pueden utilizar subtítulos para lograr una mejor presentación didáctica. Los autores que remitan este tipo de artículos deben incluir una sección en la que se describan los métodos utilizados para localizar, seleccionar, recoger y sintetizar los datos. El texto tendrá una extensión máxima de 10 páginas y la bibliografía deberá ser lo más completa según las necesidades de cada tema. No requiere Resumen, sí palabras claves.

IV) Agradecimientos: Cuando se lo considere necesario y en relación a personas o instituciones que no deben figurar como autores pero que han sido esenciales por su ayuda técnica, por apoyo financiero o por conflicto de intereses. Van en hoja aparte.

V) Bibliografía: Se indicará en hoja aparte mediante un número correlativo arábigo colocado entre paréntesis y se limitará a las realmente relacionadas con el tema. En el caso de soporte impreso se tendrá en cuenta lo siguiente: El nombre de la revista se abreviará según el estilo del Index Medicus. Para las revistas: Nombre de los autores (si son más de cuatro nombres, colocar los tres primeros y agregar: "y colaboradores" o "et al" según corresponda), título completo del trabajo, nombre de la revista, año, volumen, número de las páginas inicial y final, todo en el idioma original. Para los libros: autor/es del capítulo, título del capítulo, autor/es del libro, título del libro, editorial, lugar, año, páginas. Las referencias se colocarán en el texto como superíndice donde corresponda. Se solicita a los autores se aclare al pie de la bibliografía si hay A.R.B. (ampliación de referencias bibliográficas), las cuales podrán ser remitidas por el autor a pedido del lector. Se recomienda la revisión de la bibliografía nacional y su inclusión. En el caso de citas provenientes de textos electrónicos se considerará lo siguiente: Para las revistas: Nombre de los autores (si son más de cuatro nombres, los tres primeros, agregando: "y colaboradores" o "et al" según corresponda), título completo del trabajo, [tipo de soporte], nombre de la revista, fecha de publicación, <disponibilidad y acceso>, [fecha de consulta], número normalizado (ISSN o ISBN). Ejemplo. Myers M, Yang J, Stampe P. Visualization and functional analysis of a maxi-k channel fused to green fluorescent protein (GFP). [en línea], Electronic Journal of Biotechnology, 15 de diciembre de 1999, vol.2, nro 3. <<http://www.ejb.org/content/vol2/issue3/full/index.html>>, [consulta: 28 de di-

ciembre del 2000], ISSN 0717-3458. Para los libros: autor/es del capítulo, título del capítulo, autor/es del libro, título del libro, [tipo de soporte], editorial, <disponibilidad y acceso>, [fecha de consulta], número normalizado (ISBN).

VI) Ilustraciones: Las Tablas y Gráficos se harán en papel blanco, con tinta negra y deben ser legibles y claros, realizados con impresora de chorro de tinta o superior. Deben estar presentadas en páginas separadas, una tabla o gráfico (barras o torta) por página. El orden será en números romanos. Se les colocará un epígrafe breve a cada ilustración y se aclararán todas las abreviaturas en forma de pie de página. No serán aceptadas fotografías de tablas ni reducciones. Las fotografías serán preferentemente en diapositivas o en papel color, de buena calidad. La orientación de la figura se hará en el dorso con lápiz con una flecha, indicando su extremo superior derecho, como así también orden, nombre del autor y título del trabajo. Los textos explicativos de las fotografías figurarán en hoja aparte o al pie de las mismas. Con las fotografías correspondientes a pacientes se tomarán las medidas necesarias a fin de que no puedan ser identificados. Se requiere autorización (consentimiento informado) para ser publicadas. Las de observaciones microscópicas llevarán el número de la ampliación efectuada. Si pertenecen a otros autores, publicados o no, deberá adjuntarse el permiso de reproducción correspondiente. Si se utiliza un cámara digital el requerimiento mínimo es 2,3 megapíxeles (equivalente a 300 dpi en gráfica) en lo posible con alta resolución.

Cartas al Editor: estarán referidas a los artículos publicados o cualquier otro tópico de interés, incluyendo sugerencias y críticas. Serán precedidas por el encabezado "Sr. Editor:" y se procurará que no tengan una extensión mayor de dos hojas tipeadas con procesador de texto a doble espacio. Si la carta es aceptada, en todos los casos el Consejo Editorial enviará copia de la carta al autor del artículo referido, dando oportunidad en el mismo número de edición de la carta, de contestar o comentar la consulta y/o opinión del autor de la carta, con las mismas limitaciones de extensión.

Actividades Societarias: la Comisión Directiva de la Sociedad Ar-

gentina de Cancerología podrá publicar en la Revista su publicación oficial, toda actividad societaria que sea de interés comunicar a los lectores. Podrán publicarse las reseñas y/o resúmenes de Jornadas, la participación en reuniones en el Ministerio de Salud de la Nación, las Reuniones Conjuntas con otras Sociedades, la creación de Filiales, las recertificaciones de la especialidad y cualquier otra actividad que sea considerada de interés para ser comunicada. Es una forma de mantener documentada la historia de la Sociedad Argentina de Cancerología.

Actualizador Bibliográfico: el Director de Publicaciones de la Revista o algún miembro de la Sociedad podrán publicar una síntesis en idioma castellano de artículos sobre temas oncológicos actualizados, que ya hayan sido publicados en revistas extranjeras, y que se estime que sean de gran interés y actualidad. Por ejemplo, el uso de nuevas drogas, resultados de ensayos clínicos, etc. No excederán de cuatro actualizaciones y se dispondrá de dos carillas en el interior de la Revista para su publicación.

Calendario Oncológico: es el propósito del Comité Editorial de la Revista difundir la actividad científica oncológica que se desarrolla tanto en el interior del país como en el exterior. Para ello se incorpora en la Revista un calendario con la mayoría de los eventos científicos nacionales e internacionales a los que se tiene acceso, los mismos se publicitan con varios meses de anticipación al respectivo evento. La actividad científica oncológica de otras sociedades y hospitales también se publica en esa Sección.

La abreviatura adoptada es Rev. Argent. Canc. La Dirección de Publicaciones se reserva el derecho de no publicar trabajos que no se ajusten estrictamente al reglamento señalado. En estos casos le serán devueltos al autor con las respectivas observaciones y recomendaciones. Asimismo, en los casos en que, por razones de diagramación o espacio, lo estime conveniente, podrán efectuarse correcciones de estilo que no afecten los conceptos o conclusiones del artículo, sin previa autorización de los autores.

La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los trabajos corresponde exclusivamente a los autores.









