

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 11, SUPL. 1 DICIEMBRE 2012

ISSN: 1665-9201

**Nuevas alternativas en imágenes para el  
seguimiento del paciente oncológico**



**SMeO**  
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

[www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



**ELSEVIER**  
[www.elsevier.es](http://www.elsevier.es)





# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Mesa directiva 2012 - 2013

Dr. Jorge Martínez Cedillo  
Presidente

Dra. Laura Torrecillas Torres  
Vicepresidente

Dr. Gregorio Quintero Beuló  
Secretario

Dra. Araceli Castellanos Toledo  
Tesorera

## Vocales

Dr. Samuel Rivera Rivera

Dr. Fernando Aldaco Sarvide

Dr. Adrián Cravioto Villanueva

Dra. María Isabel Enríquez Aceves

Dra. Michelle Villavicencio Queijeiro

## Coordinador de capítulos

Dr. Martín Granados García

## Consejeros

Dr. Rogelio Martínez Macías

Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos

## Asistentes editoriales

Yessica Pérez Montes de Oca

Guadalupe Palacios Viveros

## Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Tuxpan 59 PH, Col. Roma, México,  
D.F., C.P. 06760

Tel. 55 74 14 54 /

Fax 55 84 12 73

smeo@prodigy.net.mx

www.smeo.org.mx

Dirigida a: Especialistas en oncología  
y miembros de la Sociedad Mexicana de  
Oncología

La SMeO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.



ELSEVIER

## Editado por:

Masson Doyma México, S.A.

Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8,

Col. Actipan, C.P. 03230,

Del. Benito Juárez, México D.F.

Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

Director General:

Pedro Turbay Garrido

Diciembre 2012, Vol. 11, Supl. 1

## Editor en Jefe

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

## Coeditora

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

## Coeditor

Dr. Adolfo Fuentes Albuo

## Editores asociados

**DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS**

Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos  
y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

**DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS**

Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

**DR. ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR**

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI",  
IMSS

**DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE**

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

**DRA. AURORA MEDINA SANSÓN**

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico  
Gómez"

**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS**

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

**DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT**

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

**DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ**

Coordinador del departamento de Hematología y Oncología,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

**DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ**

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

**DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA**

Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

## Comité editorial

**DRA. MARICRUZ PÉREZ AMADOR DEL  
CUETO**

Bioética

**DR. JAIME BERUMEN CAMPOS**

Biología Molecular

**DR. KUAUHYAMA LUNA ORTIZ**

Cabeza y Cuello

**DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN**

Casos clínicos Hemato-Oncológicos

**DR. RAFAEL GUTIÉRREZ VEGA**

Casos de Arbitraje Médico

**DR. ERICK SANTAMARÍA LINARES**

Cirugía reconstructiva y oncológica

**DR. PEDRO LUNA PÉREZ**

Colon, recto y ano

**DR. CARLOS EDUARDO ARANDA FLORES**

Colposcopia

**DR. ARMANDO FERNANDEZ OROZCO**

Coordinador Científico

**DRA. MARIA ISABEL ENRIQUEZ ACEVES**

Editor Boletín

**DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ**

Editor Revista AIO

**DRA. PEDRO RIZO RÍOS**

Epidemiología

**DRA. DOLORES GALLARDO RINCÓN**

Fármaco-economía

**DR. FELIX QUIJANO CASTRO**

Ginecología

**DR. MICHELLE VILLAVICENCIO QUEIJEIRO**

Innovación tecnológica

**DR. ALEJANDRO BRAVO CUELLAR**

Inmunología

**DR. PEDRO DE JESÚS SOBREVILLA**

CALVO

Linfomas

**DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA**

Marcadores moleculares

**DRA. YOLANDA VILLASEÑOR NAVARRO**

Mastografía

**DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO**

Medicina Nuclear

**DR. LUIS OÑATE OCAÑA**

Metodología y Estadística

**DR. SAMUEL RIVERA RIVERA**

Oncología Médica

**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS**

Oncología Pediátrica

**DR. FERNANDO ALDACO SARDIVE**

Página Web

**DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO**

Patología

**DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAID**

Piel y melanoma

**DR. HÉCTOR PADILLA MÉNDEZ**

Prótesis Maxilofacial

**PSIC. ONCOL. SALVADOR ALVARADO  
AGUILAR**

Psico-Oncología

**DRA. GUADALUPE GUERRERO AVEDAÑO**

Radiología Intervencionista

**DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ**

Rehabilitación

**DR. JOSE LUIS CRIALES CORTES**

Resonancia Magnética

**DR. MARIO CUELLAR HUBBE**

Sarcomas y partes blandas y óseas

**DR. OSCAR QUIROZ CASTRO**

Tomografía Computarizada

**DR. JOSE FRANCISCO CORONA CRUZ**

Tórax y mediastino

**DR. ADRIAN CRAVIOTO VILLANUEVA**

Tubo digestivo alto y hepato-bilio pancreático

**DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ**

Tumores mamarios

**DR. RAFAEL MEDRANO GUZMÁN**

Tumores neuroendocrinos

**DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCÍA**

Tumores urológicos

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## Contents

### Editorial

¿Why measure a tumor? 1  
*Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo*

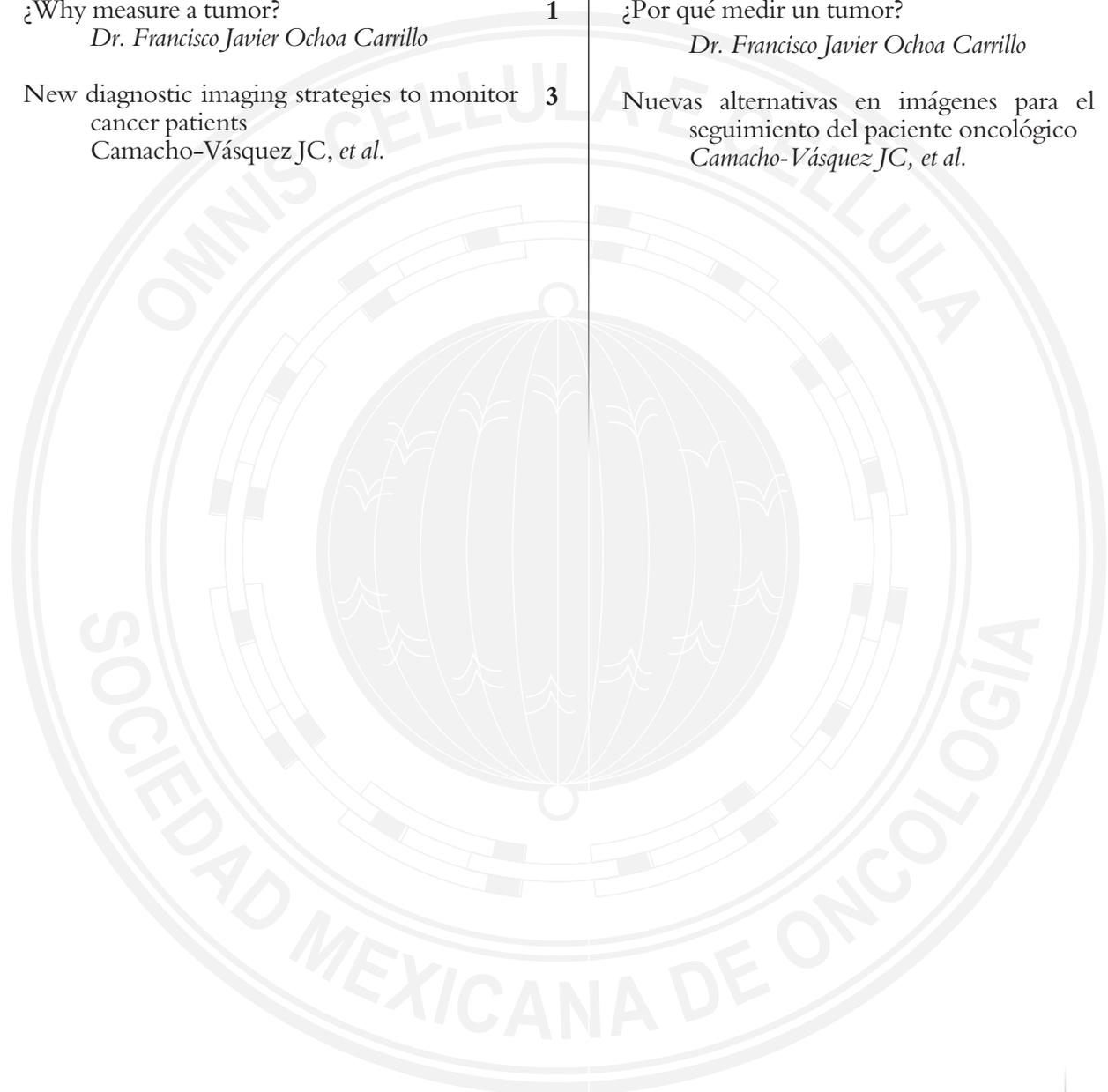
New diagnostic imaging strategies to monitor cancer patients 3  
*Camacho-Vásquez JC, et al.*

## Contenido

### Editorial

¿Por qué medir un tumor? 1  
*Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo*

Nuevas alternativas en imágenes para el seguimiento del paciente oncológico 3  
*Camacho-Vásquez JC, et al.*



## ¿Por qué medir un tumor?

## ¿Why measure a tumor?

**N**os damos cuenta que los niños crecen porque la ropa les queda ajustada, cada día sus ojos están más cerca de los nuestros y, en general, porque su talla se incrementa.

La oncología es una especialidad en continua evolución que, con respecto al área de manejo sistémico, pasó de ser totalmente empírica (descubriendo nuevos fármacos en forma fortuita y probándolos con ensayo y error en diferentes neoplasias) a convertirse en una disciplina que ha generado no sólo el desarrollo de la farmacología, sino de la biología molecular, la genética del cáncer, la inmunología, la endocrinología, la tanatología, los cuidados paliativos y, en últimas fechas, la medicina tradicional.

A partir de los primeros intentos de estandarizar la forma de evaluar la respuesta de un tumor ante un tratamiento, que Bisel realizó en 1956 (como resultado a su vez de los estudios de Farber en leucemia), ha sido posible la generación de la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) en Estados Unidos de Norteamérica y validada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta escala también se conoce como *WHO* o *Zubrod score*.

En realidad, no se intentó ninguna estrategia para estandarizar la forma de medir las respuestas tumorales sino hasta la publicación de los criterios de la OMS en 1979. Estos criterios se hallan en la base de la formación como oncólogos de muchos de nosotros.

Se trató de una medida tan importante como el sistema TNM (T, tamaño del tumor; N, presencia o ausencia de metástasis ganglionares; y M, metástasis a distancia), que hizo posible que todo el mundo pudiera hablar el mismo idioma y con el cual se facilitó el proceso de generar ensayos clínicos, publicaciones y grupos de trabajo multi-institucionales.

Con el tiempo, tal y como el TNM ha experimentado un proceso de depuración, la evaluación de la respuesta requirió también algunas adecuaciones; así, en

el año 2000 se crearon los criterios RECIST 1.0 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

De igual manera, estos criterios se adecuaron a las nuevas tecnologías y a su vez derivaron en los RECIST 1.1 del año 2009.

En la actualidad, los criterios RECIST son obligados para la realización de ensayos clínicos, pero en la vida diaria aún no tienen la difusión suficiente, ya que es necesario el compromiso de los radiólogos a cargo de interpretar los estudios de extensión (mismo número de cortes, contraste, medición de los mismos diámetros en las mismas lesiones, etc.).

Dado que son altamente dependientes de los radiólogos, los oncólogos optan en ocasiones por no presionar a terceros y deciden seguir con las mediciones clínicas de respuesta, basadas casi siempre en los criterios de la OMS.

Esta deficiencia significa para nosotros como SMeO (Sociedad Mexicana de Oncología) la responsabilidad de impulsar la utilización de esta herramienta en los oncólogos (para que sepan usarla y pedirla) y, con posterioridad, en los radiólogos, para que puedan suministrar sus reportes de manera adecuada.

El Dr. Javier Romero es un reconocido radiólogo del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia, que ha destinado un tiempo valioso a recabar datos y exponerlos en forma didáctica para explicar y adiestrar a los médicos en la medición de los criterios RECIST.

Este volumen presenta su trabajo y es publicado por GAMO (*Gaceta Mexicana de Oncología*), órgano de divulgación científica de la SMeO; la finalidad es impulsar la estandarización de criterios en los pacientes oncológicos de México e Iberoamérica para instituir mejores terapias.

Esperamos que estos documentos sean de enorme utilidad, que los empleen de forma sistemática para evaluar sus respuestas a las terapéuticas y que sean un elemento más para la realización de estudios cooperativos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bohnsack O, Schmid A. RECIST in the real world. *Appl Clin Trials* May 2010. Disponible en: <http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/applied-clinicaltrials/Therapeutics/RECIST-in-the-Real-World/ArticleStandard/Article/detail/668738> (con acceso el 24 de noviembre de 2012).
2. Michaelis LC, Ratain MJ. Measuring response in a post-RECIST world: from black and white to shades of grey. *Nature Rev Cancer* 2006;6:409-14.
3. Cervera Deval, J. RECIST y el radiólogo. *Radiología* 2012. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2012.03.010>
4. Therasse P, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
5. Eisenhauer EA, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.

## **Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

Cirujano oncólogo. Instituto Nacional de Cancerología de México. Av. San Fernando No. 22, Col. Sección XVI. Delegación Tlalpan, México, D.F. CP 14080.  
Teléfonos: (52-55) 5568-5013 / (52-55) 5652-9395.  
Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx

# Nuevas alternativas en imágenes para el seguimiento del paciente oncológico

## *New diagnostic imaging strategies to monitor cancer patients*

Juan Camilo Camacho-Vásquez,<sup>1</sup> Javier Andrés Romero-Enciso<sup>2</sup>

### ▷ RESUMEN

La evaluación de la respuesta a la terapia contra el cáncer es fundamental y hoy en día se busca la estandarización y la utilización de un lenguaje común, de tal manera que sea posible comparar las diferentes terapias disponibles en distintos momentos del tratamiento. Con anterioridad se consideraba que existía una relación directa entre el tamaño tumoral y la respuesta, afirmación sustentada en los criterios de

### ▷ ABSTRACT

*An objective evaluation of response to cancer therapy is very important. The standardization and use of a common language is essential, in order to make comparison of different therapies in different settings. It can be said that there was a direct relationship between tumor size and tumor response, comment derived from the WHO criteria, since 1979. Due to the limitations of these criteria, the RECIST criteria were created in 2000, where it is recognized*

1 Residente de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

2 Radiólogo Institucional y Profesor del Programa de Residencia en Radiología e Imágenes Diagnósticas, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

*Correspondencia:* MD MSc Javier A. Romero E, Radiólogo Institucional. Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Hospital Universitario, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia. Teléfono: (57) 1603 0303, ext. 5270; celular: (57) 310768 0823; fax: (57) 1657 5713. *Correo electrónico:* javieraromero@yahoo.com  
Maribell Ordóñez Parra. Departamento de Imágenes Diagnósticas. Calle 119, No. 7-75 - Piso 3. Teléfono: (571) 603 0303, ext. 5270. Bogotá D.C., Colombia. *Correo electrónico:* maribell.ordonez@fsfb.org.co

la OMS que datan de 1979. Sin embargo, y debido a sus limitaciones, los criterios RECIST se crearon en el año 2000, tras reconocer que las imágenes diagnósticas representan el pilar de seguimiento en los pacientes con cáncer. Las nuevas alternativas en imágenes han permitido la creación de nuevos criterios, como lo son RECIST 1.1 y PERCIST. De la misma manera, la industria farmacéutica ha desarrollado nuevas terapias anticancerosas con mecanismos de acción a nivel molecular, lo cual ha demostrado que la evaluación anatómica no es el único parámetro y se debe correlacionar con técnicas que midan directa o indirectamente parámetros funcionales, como la perfusión por tomografía, el Doppler o la resonancia magnética. Esto ha posibilitado la inclusión de nuevos criterios de seguimiento con la tomografía por emisión de positrones (PERCIST). El objetivo del presente artículo de revisión es reconocer los estándares actuales de seguimiento de pacientes con cáncer a través de los criterios RECIST, su aplicación práctica, las limitaciones actuales y la forma en que los radiólogos oncólogos evalúan ahora los tumores de acuerdo con su progresión biológica y el tratamiento recibido.

**Palabras clave:** Cáncer, imágenes diagnósticas, tomografía computarizada, angiogénesis.

*that diagnostic images are the key point in patients monitoring. However, with the emergence of new technologies, RECIST has evolved into new criteria such as RECIST 1.1 and PERCIST, once recognized the deficiency of those created in 2000. Meanwhile, new anti-cancer therapies are designed with mechanisms of action at the molecular level, which has shown that anatomical evaluation today is not the only parameter and must be correlated with functional and perfusion techniques, such as Doppler, Magnetic Resonance or CT and the inclusion of new following criteria by TEP (PERCIST). The main objective of this review article is to recognize sufficiently the current standards in terms of RECIST criteria, RECIST practical implementation, and current limitations, so the reader can be able to recognize how radiologists are progressing in the evaluation of tumors according to their biological behavior and the specific therapy being received by the patient.*

**Keywords:** Cancer, computed tomography, diagnostic imaging, angiogenesis.

## ▷ INTRODUCCIÓN

A través de la historia reciente se han desarrollado criterios imagenológicos de respuesta, altamente reproducibles, consistentes y objetivos en oncología; tales criterios responden a la necesidad de contar con un lenguaje universal para la valoración de múltiples terapias en el escenario actual, mediante el cual cada vez se desarrollen nuevos fármacos en la lucha contra el cáncer. Esta afirmación tiene mayor validez cuando se trata de comparar tratamientos nuevos con las terapias anteriores empleadas para cada tipo de cáncer. Aún más importante: la estandarización de criterios es fundamental cuando dos terapias se administran de forma simultánea y es necesario aislar el efecto de cada uno de los tratamientos; es por esta razón, a pesar del tiempo que se invierte en la creación de nuevos fármacos, que se requiere un sistema universal que haga posible seguir a los pacientes de manera objetiva.<sup>1,2</sup>

La evaluación radiológica del cáncer y su respuesta al tratamiento se ha desarrollado de forma muy intensa durante los últimos 25 años. De modo inicial, la Organización Mundial de la Salud introdujo en el año 1979 criterios de respuesta, pero sin tener en cuenta protocolos de imagen específicos.<sup>3</sup> Éste fue el punto de partida para que se propusieran con posterioridad múltiples modificaciones, las cuales llevaron al caos y la anarquía en la radiología.<sup>4</sup>

Para evitar dichas confusiones, y en especial para permitir que los criterios fueran universales, en el año 2000 se idearon los criterios de evaluación de respuesta para tumores sólidos (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), por disposición de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer*, el *National Cancer Institute of the United States* y el *National Cancer Institute of Canada*.

Estos criterios, conocidos de manera amplia como RECIST, son muy útiles debido a que lograron su principal objetivo, es decir, estandarizar y procurar que el mundo oncológico y radiológico hable el mismo lenguaje. Hoy en día es innegable

que las imágenes diagnósticas son la clave en los pacientes sometidos a tratamientos para el cáncer. Sin embargo, es evidente que, a medida que la tecnología ha evolucionado y las imágenes diagnósticas muestran una tendencia a ser menos anatómicas y más funcionales, se debe reconocer que los criterios RECIST comienzan a presentar fallas y su aplicación práctica se torna cada vez más difícil.

El principal objetivo del presente artículo de revisión es reconocer de manera suficiente los estándares actuales en términos de los criterios RECIST, su aplicación práctica, las limitaciones actuales y el modo en que los radiólogos oncólogos han progresado en la evaluación de los tumores de acuerdo con su comportamiento biológico y la terapia que el paciente recibe.

## ▷ EVOLUCIÓN 1: DE LOS CRITERIOS DE LA OMS A LOS RECIST

En 1979, la Organización Mundial de la Salud propuso criterios universales estandarizados para el seguimiento de tumores sólidos, de tal manera que fuera posible universalizar el reporte de acuerdo con la respuesta al tratamiento, recurrencia e intervalo libre de enfermedad, así como graduar la toxicidad subaguda y aguda que se presenta luego del tratamiento médico.<sup>3</sup>

Los criterios de la OMS se basaban en los diámetros bidimensionales de las masas tumorales, debido a que no era posible realizar una volumetría tumoral con la tecnología disponible. Asimismo, se partió de la presuposición de que los tumores son esféricos, situación que no refleja en todos los casos la presentación tumoral.<sup>5-7</sup> De esta manera, las diferentes sociedades oncológicas aceptaron estos criterios como universales, pero reconocieron también grandes problemas:

1. No se mencionó el tamaño mínimo que debían presentar las lesiones tumorales para su inclusión.

2. No eran claras las medidas a adoptar cuando un paciente presentaba múltiples lesiones.
3. No se consideraba el tipo de imagen de seguimiento que debía practicarse.
4. La progresión de la enfermedad, definida de forma inicial como un incremento del 25% del producto de los diámetros de la masa, la definieron algunos grupos como un incremento de la suma de todas las lesiones visualizadas y otros más como el aumento de alguna de las lesiones.<sup>4</sup>
5. Los errores de medición, además de que la cuantificación de ambos diámetros no siempre era reproducible, podía llevar a que el tratamiento de los pacientes fuera más radical, sin que en realidad fuera necesario, en particular en lesiones pequeñas.
6. Era posible, al tener en cuenta los dos diámetros de las masas, sobreestimar el tamaño tumoral.<sup>8</sup>

Si se tienen en cuenta estas limitaciones graves, las diferentes organizaciones contra el cáncer a nivel mundial, encabezadas por la *European Organization for Research and Treatment of Cancer*, el *National Cancer Institute of the United States* y el *National Cancer Institute of Canada*, resolvieron en el año 2000 formular unos nuevos criterios de seguimiento, llamados RECIST; sus objetivos eran los siguientes:<sup>5</sup>

1. Unificar las múltiples versiones de los criterios de la OMS, de tal manera que fuera posible realizar comparaciones entre estudios clínicos.
2. Categorizar a los pacientes en cuanto a la respuesta, de tal forma que sea posible tomar decisiones terapéuticas en su favor:
  - a. Respuesta completa
  - b. Respuesta parcial
  - c. Enfermedad estable
  - d. Progresión de la enfermedad

3. Mantener el criterio de enfermedad estable, de modo tal que los estudios practicados con la metodología de la OMS permanecieran válidos y pudieran compararse con estos nuevos criterios.
4. Ser más radicales en cuanto al concepto de progresión de la enfermedad, con objeto de posibilitar la toma de decisiones en fase temprana.

Las diferencias más importantes entre los criterios de la OMS y los RECIST son las siguientes:

1. Se adopta la medición unidimensional, es decir, el diámetro mayor de la lesión, lo que permite medir más lesiones sin que se vuelva un trabajo tedioso.
2. Se determina que las imágenes diagnósticas se pueden utilizar para el seguimiento.
3. Se establece que los tumores pueden seleccionarse para incluirlos en alguna de las categorías propuestas, de acuerdo con los criterios.
4. Se debe evaluar sólo un número específico de lesiones, no todas.
5. Se redefine el punto de corte para la progresión de la enfermedad, el cual ahora es menor.

Uno de los cambios que introdujo RECIST fue el concepto de que la progresión de la enfermedad hace referencia a un incremento del 20% de la suma de los diámetros mayores de las lesiones índice (**Tabla 1** y **Figura 1**). De acuerdo con los antiguos criterios de la OMS, un incremento mayor del 25 % se consideraba progresión. Es importante reconocer que el aumento de uno de los diámetros corresponde a un incremento del 73% en el volumen esférico, mientras un aumento del producto de los dos diámetros corresponde a un incremento del 40 % en el volumen esférico del tumor.<sup>6</sup>

**Tabla 1.**

Principales diferencias entre los criterios de seguimiento establecidos por la OMS y los criterios RECIST introducidos en el año 2000.

Criterio	OMS	RECIST
Modalidad de imagen	No estipulada	TAC, RM y radiografía de tórax
Lesión medible	Lesión que puede medirse en diámetro bidimensional sin tener en cuenta tamaño mínimo	Lesión cuantificable en el diámetro mayor, más de 20 mm en tomógrafo helicoidal o en radiografía de tórax y más de 10 mm en tomógrafo multidetector
Método de medición	Producto de los diámetros bidimensionales	Diámetro mayor en el plano axial
Evaluación de respuesta por lesiones	No estipula número de lesiones	5 lesiones por órgano, 10 lesiones en total
Respuesta parcial	Disminución mayor a un 50% en las lesiones blanco, sin un incremento mayor al 25% de ninguna lesión	Disminución de un 30% de la suma de los diámetros mayores de las lesiones blanco con respecto al estudio de base
Progresión de enfermedad	Incremento del 25% de una de las lesiones blanco, visualización de nuevas lesiones	Incremento de un 20% de la suma de los diámetros mayores, teniendo como referencia el menor diámetro obtenido durante los estudios de seguimiento o visualización de nuevas lesiones

De forma adicional, en vez de considerar tan sólo una lesión, en los criterios RECIST se incluye la suma de los diámetros mayores de varias lesiones, algo que es limitado y que permite una verdadera valoración de la masa tumoral.

A pesar de las diferencias, múltiples estudios han mostrado una buena concordancia entre los criterios de la OMS y los RECIST.<sup>5,6,9,10</sup> Sin embargo, una de las críticas más notorias a los criterios RECIST es que se ha demostrado que se requiere más tiempo para determinar la progresión y un mayor incremento de las lesiones para detectar la progresión.<sup>4,11,12</sup>

### ▷ EVOLUCIÓN 2: DE RECIST A RECIST 1.1

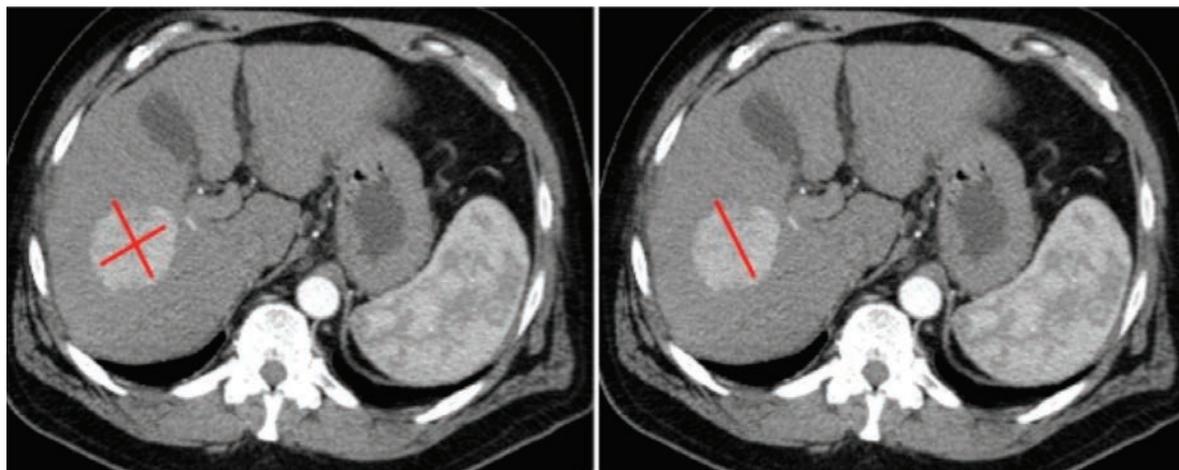
Desde el año 2000, diversas preocupaciones comenzaron a escucharse desde todas partes del mundo y desde múltiples especialidades médicas.<sup>13,14</sup> Los

radiólogos, al igual que los oncólogos clínicos, se preguntaban varios dilemas, entre ellos los siguientes:

1. ¿Es necesario tener en cuenta 10 lesiones blanco?
2. ¿Es necesaria en verdad la confirmación histológica de las lesiones para catalogarlas como tumorales?
3. Múltiples estudios clínicos buscan establecer parámetros de progresión de enfermedad, pero ¿cómo establecer este criterio si la enfermedad no es mensurable, como lo es un derrame pleural o la enfermedad metastásica ósea?
4. ¿Cómo realizar el abordaje de los ganglios linfáticos, si en realidad no se tiene un parámetro claro de malignidad? ¿Se considera la configuración de la tumoración? ¿El tamaño? ¿El diámetro mayor o el menor?

**Figura 1.**

OMS contra RECIST: la clave es la medición de los diámetros.



5. ¿Qué hacer con las nuevas técnicas de imágenes moleculares y funcionales? ¿Se debe incluir la tomografía por emisión de positrones? ¿El Doppler?

Muchas de estas preguntas continuaran sin respuesta. Sin embargo, en el año 2009 se realizó un nuevo consenso, el cual buscó solucionar estos inconvenientes y se redefinieron conceptos: nació lo que hoy se conoce como RECIST 1.1.

### ¿QUÉ NO CAMBIÓ EN LOS CRITERIOS RECIST 1.1?

Múltiples conceptos adoptados por RECIST en el año 2000 no se modificaron: persiste como medida principal el diámetro unidireccional tras calcular el volumen y la carga tumoral de acuerdo con la suma de los diámetros mayores de las lesiones seleccionadas.

Las categorías de respuesta permanecieron estables y de nueva cuenta se definió la respuesta completa, la respuesta parcial (entendida como un decremento del 30% de la suma de los diámetros de las lesiones índice), la enfermedad estable y la progresión de la enfermedad (considerada como un incremento del 20% de la suma de los diámetros mayores de las lesiones).

### ¿QUÉ CAMBIÓ EN LOS CRITERIOS RECIST 1.1?

El primer concepto clave en el cual se adoptaron cambios fue la medición de la carga tumoral o el volumen tumoral:

- Se estableció el diámetro mínimo de lesiones que pueden cuantificarse de forma objetiva y que no corresponden a ganglios linfáticos.
- Sólo se tiene en cuenta un máximo de cinco lesiones y un máximo de dos por órgano.

La evaluación correcta de los ganglios linfáticos se consideró otra victoria por parte del mundo oncológico y se definieron de la siguiente forma:

- Medir siempre el eje menor.
- Se considera una lesión blanco si tiene más de 15 mm de diámetro menor.
- Es sospechosa si tiene 10 a 15 mm, si bien ésta no se considera una lesión blanco.
- Son ganglios normales todos aquellos que tengan diámetro menor de 10 mm.
- Este diámetro menor es parte de la suma de las lesiones blanco y por lo tanto es criterio para determinar la progresión de la enfermedad. Esto implica que lesiones menores de 10 mm se consideran enfermedad no mensurable, incluso si en el pasado estas masas tuvieron mayor tamaño.

También se realizó un esfuerzo importante para redefinir el concepto de progresión de enfermedad.<sup>15</sup> Uno de los problemas que se consideró fundamental en esta revisión fue la de considerar únicamente el porcentaje de variabilidad (20% en la suma del diámetro mayor), como único criterio de seguimiento dado que muchas veces las variaciones de 3 mm representaban progresión de la enfermedad. En la actualidad se considera, además del criterio porcentual, un incremento mínimo de 5 mm en la lesión blanco para determinar cambios significativos.<sup>16,17</sup>

Asimismo, se amplió el concepto de progresión de enfermedad tras introducir el término de progresión inequívoca, el cual se aplica a la enfermedad que no es medible (p. ej., derrame pleural) y significa que debe haber un incremento visual inequívoco de la enfermedad (p. ej., derrame pleural que sólo compromete el tercio inferior de un hemotórax y ahora compromete todo el hemitórax).<sup>18</sup>

Otra controversia que se resolvió fue la discusión acerca de la confirmación histológica de las lesiones observadas. La confirmación de que una lesión es tumoral o no sólo se requiere en caso de que el desenlace primario sea la respuesta completa.<sup>19</sup> Si todavía no se cumple con el criterio de respuesta completa, no se requiere confirmación histológica.<sup>20</sup>

Por último, un concepto que sin duda introdujo RECIST 1.1 fue el de la interpretación de nuevas lesiones. La lesión nueva es aquella que no puede atribuirse a diferencias en técnicas de adquisición de las imágenes y que, si de alguna manera representa dudas, se debe repetir el estudio. En este punto se hace especial referencia a la utilización de la tomografía por emisión de positrones (TEP)<sup>21</sup> en la valoración de estas lesiones de potencial maligno dudoso; esto representa concederle por primera vez importancia a las imágenes funcionales.

A continuación se exponen las diferencias significativas entre la versión RECIST publicada en el año 2000 y la versión actual (**Tabla 2**).

## ▷ DEFINICIONES PRÁCTICAS EN LOS CRITERIOS RECIST 1.1<sup>22</sup>

### MEDICIONES DE LA CARGA TUMORAL DE BASE

Se deben categorizar los tumores y los ganglios linfáticos como enfermedad medible o no medible de acuerdo con lo siguiente:

- Medible
  - Debe ser una lesión que pueda mensurarse de forma objetiva en su diámetro mayor, con un tamaño mínimo de:
    - 10 mm si el tamaño del corte en escanografía no es mayor de 5 mm
    - 10 mm en el estudio clínico
    - 20 mm en la radiografía de tórax

**Tabla 2.**

Principales diferencias entre los criterios de seguimiento establecidos en el año 2000 (RECIST) y los criterios RECIST 1.1 introducidos en el año 2009.

Criterio	RECIST	RECIST 1.1
Medición de carga tumoral	10 lesiones, 5 por órgano	5 lesiones, máximo 2 por órgano
Ganglios linfáticos	Medición de diámetro mayor No se menciona el diámetro normal	Medición de eje corto Define tamaño normal (menor de 10 mm)
Definición de progresión	Incremento de un 20% en la suma de los diámetros mayores, teniendo como referencia el menor diámetro obtenido durante los estudios de seguimiento o visualización de nuevas lesiones	Incremento de un 20% en la suma de los diámetros mayores, teniendo como referencia el menor diámetro obtenido durante los estudios de seguimiento o visualización de nuevas lesiones Incremento absoluto del tamaño de la lesión mayor de 5 mm
Progresión de enfermedad no medible	Debe ser inequívoca	Se realiza definición de progresión inequívoca y de lesiones que inicialmente no pueden medirse, pero que se pueden categorizar (p. ej., enfermedad ósea, derrame pleural)
Confirmación histológica de lesiones	Requerida	Requerida sólo cuando el desenlace es la respuesta completa
Nuevas lesiones por técnicas de imagen funcional	No se incluyen	Incluye la interpretación de lesiones cuando se visualizan con otras técnicas de imagen (TEP)

- Ganglios linfáticos
  - 15 mm en su diámetro menor por TC, si el corte de la escanografía no es mayor de 5 mm.
- No medible
  - Todas las lesiones cuyo diámetro mayor sea menor de 10 mm o ganglios linfáticos con diámetro menor de 15 mm.
  - Signos de enfermedad difusa como diseminación leptomeníngea, ascitis, derrame pleural o pericárdico, enfermedad inflamatoria del seno, diseminación linfangítica de la piel o el pulmón, masas abdominales

y hepatoesplenomegalia no reproducible mediante el seguimiento con técnicas de imagen.

RECIST 1.1 proporciona un especial comentario de las lesiones óseas, lesiones quísticas y las que han recibido tratamiento local con alguna medida.

#### 1. Lesiones óseas

- La gammagrafía ósea, la TEP o la radiografía simple no se consideran adecuadas para medir lesiones óseas; sólo son apropiadas para confirmar su presencia.

- Se considera enfermedad cuantificable toda lesión ósea que se acompañe de lesión en los tejidos blandos, la cual cumple criterios de enfermedad mensurable en cuanto a tamaño.
  - Las lesiones óseas con componente de tejidos blandos se consideran enfermedad medible mediante técnicas de imágenes axial, como TC o resonancia magnética (RM).
  - Las lesiones óseas blásticas se consideran no mensurables.
2. Lesiones quísticas
    - Los quistes simples no se consideran enfermedad maligna.
    - Metástasis quísticas, si cumplen con criterios de tamaño; se consideran enfermedad cuantificable si tienen confirmación histológica.
    - Si en el paciente coexisten las lesiones sólidas y las quísticas, se deben medir las sólidas.
  3. Lesiones que recibieron tratamiento local
    - Las anomalías previamente irradiadas o que recibieron tratamiento local se consideran no medibles, a menos que se pueda demostrar con facilidad la progresión de la enfermedad.

#### CONSIDERACIONES PARA UNA ADECUADA MEDICIÓN

1. Medición de lesiones
  - a. Todas las mediciones se deben realizar de acuerdo con el sistema métrico y deben efectuarse tan pronto se inicie o se instituya el tratamiento sin sobrepasar un periodo de cuatro semanas.
  - b. Siempre se debe practicar la misma técnica de imagen y superponerse al estudio clínico,

excepto si éste palpa la lesión y ésta no es demostrable a través de las imágenes.

2. Técnicas de imagen
  - a. Se prefiere la TC de tórax sobre los rayos X, en particular si el desenlace que se considera es la progresión de la enfermedad, ya que la TC detecta más lesiones, las cuales no son visibles en muchas ocasiones mediante radiografía simple.
  - b. TC y RM son las técnicas de imagen más reproducibles, en especial cuando los cortes no superan los 5 mm de diámetro.
  - c. El ultrasonido no es útil para determinar el tamaño tumoral; recuérdese que tiene características que son dependientes del operador.

#### ACTUALIDAD: ¿CÓMO SE REALIZA LA CATEGORIZACIÓN DE LA RESPUESTA TUMORAL?

En la actualidad se considera que para realizar una correcta evaluación y seguimiento morfológico y objetivo de la respuesta tumoral es necesario utilizar los criterios RECIST 1.1, siempre bajo la premisa de que las observaciones y criterios expuestos previamente se cumplen al momento de efectuar la valoración de los estudios (véase la sección *Definiciones prácticas en los criterios RECIST 1.1*). En las **Tablas 3 y 4** y la **Figura 2** se presenta de forma resumida y práctica el modo de realizar dicha categorización de respuesta.

De acuerdo con la categorización efectuada en el año 2000, criterios que se mantuvieron para el actual RECIST 1.1, se definieron los siguientes desenlaces, según sea la respuesta imagenológica observada:

1. Respuesta completa: desaparición de todas las lesiones índice; cualquier ganglio linfático visualizado debe tener un diámetro menor de 10 mm en su eje corto.

**Tabla 3.**

Criterios actuales para la categorización de la respuesta tumoral de acuerdo con los criterios RECIST 1.1 (enfermedad medible).

Criterio	Definición
Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones, confirmada a las 4 semanas
Respuesta parcial	Disminución de un 30 % de la suma de los diámetros mayores de las lesiones blanco con respecto al estudio de base, tomado como referencia y confirmación a las 4 semanas
Enfermedad estable	No cumple criterios de respuesta parcial o de progresión de enfermedad
Progresión de enfermedad	Incremento de un 20% en la suma de los diámetros mayores, teniendo como referencia el menor diámetro obtenido durante los estudios de seguimiento o visualización de nuevas lesiones, progresión inequívoca de enfermedad no medible

**Tabla 4.**

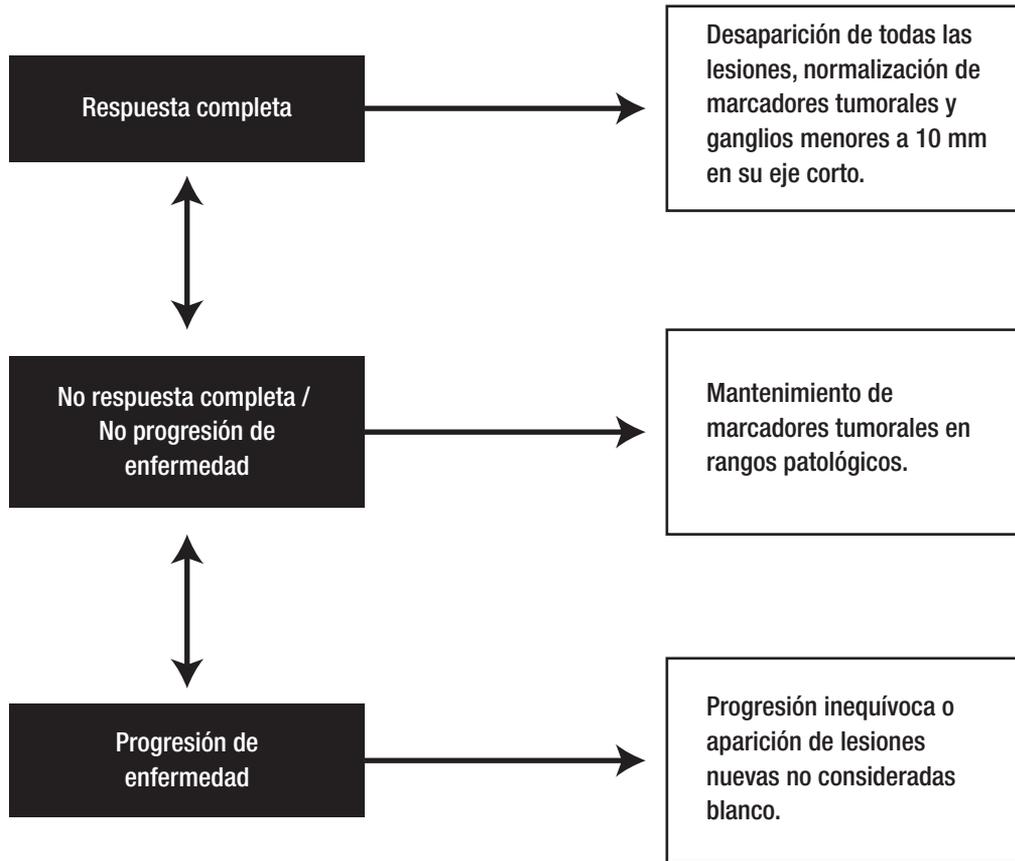
Resumen de los criterios actuales para la categorización de la respuesta tumoral de acuerdo con los criterios RECIST 1.1.

Lesiones diana	Lesiones no diana	Lesiones nuevas	Descenlace
CR	CR	-	CR
CR	NoCR / No PD	-	PR
CR	NE	-	PR
PR	NoPD / NE	-	PR
SD	NoPD / NE	-	SD
NE	NoPD	-	UE
PD	Cualquiera	+ / -	PD
Cualquiera	Cualquiera	+ / -	PD
Cualquiera	Cualquiera	+	PD

CR: respuesta completa; PR: respuesta parcial; SD: enfermedad estable; PD: progresión de la enfermedad; NE: no evaluada; UE: In-valuable.

**Figura 2.**

Criterios actuales para la categorización de la respuesta tumoral de acuerdo con los criterios RECIST 1.1 (enfermedad no medible)



2. Respuesta parcial: reducción de al menos un 30% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones índice, tomando como referencia el primer estudio imagenológico disponible.
3. Progresión de la enfermedad: incremento de un 20% de la suma de los diámetros de las lesiones índice, tomando como referencia el estudio que menor resultado haya registrado. De modo adicional, se debe demostrar un incremento absoluto de las lesiones de 5 mm. La aparición

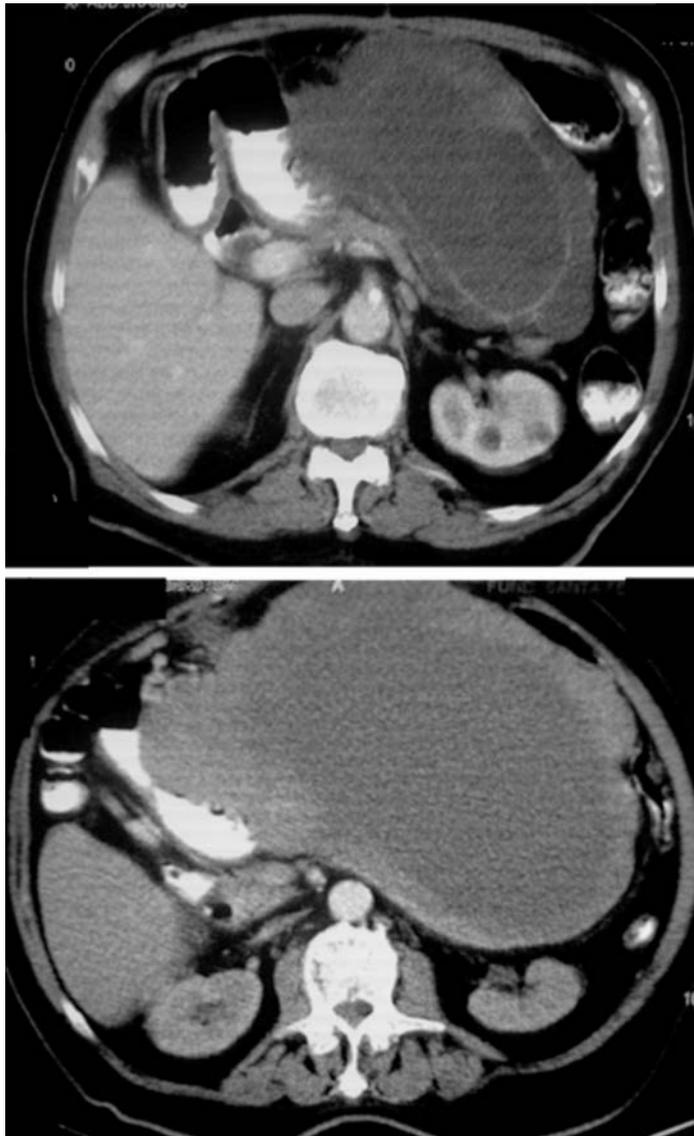
de nuevas lesiones se considera progresión de la enfermedad.

4. Enfermedad estable: es aquella que no se clasifica como progresión de enfermedad o como respuesta parcial.

Como consideraciones especiales, se debe tener en cuenta la evaluación de las lesiones no consideradas blanco y la progresión de éstas de la siguiente manera:

**Figura 3.**

El tamaño tumoral importa, pero no es la única variable. Tomografía axial computarizada con contraste, corte realizado a nivel del tronco celiaco en el que se demuestra el caso de una paciente de 48 años de edad con diagnóstico de GIST, actualmente bajo tratamiento antiangiogénico; arriba la tomografía de base y abajo la tomografía obtenida seis semanas después debido a que la paciente presenta cuadro de dolor abdominal. Se demuestra aumento del tamaño de la masa; sin embargo, existe disminución significativa en los coeficientes de atenuación, hallazgo que se relaciona con respuesta al tratamiento.



1. Respuesta completa: desaparición de todas las lesiones consideradas como no blanco y normalización de los marcadores tumorales; los ganglios visualizados deben ser menores de 10 mm en su eje corto.
2. Sin respuesta completa/sin progresión de la enfermedad: mantenimiento de marcadores tumorales en límites patológicos.
3. Progresión de la enfermedad: progresión inequívoca o aparición de lesiones nuevas no consideradas blanco.

#### ▷ DEL RECIST AL PERCIST: LIMITACIONES DEL ANÁLISIS ANATÓMICO

Aunque los criterios RECIST se han utilizado de manera amplia durante los últimos ocho años, y a pesar de la implementación de la revisión 1.1 desde hace un año, existen algunos aspectos que no se han analizado de forma extensa:<sup>23</sup>

1. **Reducir la respuesta tumoral a las cuatro categorías podría representar en potencia un sesgo, ya que se ha reducido la cantidad de información para clasificarla en una de las categorías.**<sup>24-27</sup> Por ejemplo, en el escenario de los tratamientos citostáticos, cuyo desenlace busca la estabilización de la enfermedad, éste debe considerarse un resultado exitoso. Ejemplos de comportamiento tumoral, en este sentido, lo ofrece el tumor gastrointestinal de origen estromal o GIST, en el cual el volumen tumoral disminuye con gran lentitud, pero el periodo libre de enfermedad aumenta en grado exponencial.<sup>28,29</sup> Es tan importante esta afirmación, que debido a esto se desarrollaron los criterios de Choi para GIST, en los cuales se establece que una disminución del 10% del tamaño tumoral o una reducción de un 15% de los coeficientes de atenuación de las masas por TC representan respuesta parcial o buena

respuesta al tratamiento.<sup>30-32</sup> De manera adicional, en el contexto de GIST, la aparición de nódulos murales en una neoplasia de predominio quístico es indicativa de progresión tumoral y mal pronóstico.<sup>33,34</sup>

2. **RECIST tiene limitaciones para determinar la respuesta a los antiangiogénicos como el sorafenib.** En un estudio de reciente publicación, el estudio SHARP, en el cual participaron 602 pacientes con carcinoma hepatocelular que no habían recibido terapia previa, sólo el 1% del grupo control y el 2% del grupo de intervención presentaron respuesta parcial de acuerdo con los criterios RECIST, un resultado que podría llevar a concluir que el fármaco es inefectivo. Sin embargo, el desenlace de este estudio no era demostrar respuesta, sino sobrevida libre de progresión y sobrevida global. Cuando el estudio terminó, se probó un incremento de la sobrevida media de los pacientes que recibieron antiangiogénicos y la progresión radiológica se lentificó en este grupo de enfermos. Estos hallazgos se vinculan con enfermedad anatómicamente estable.<sup>35</sup> Debido a lo anterior, se establecieron los criterios de la *European Association for the Study of the Liver*, criterios que tienen en cuenta el realce con el medio de contraste posterior a la realización de terapia intravascular y son superiores a los criterios RECIST para determinar la progresión.<sup>36</sup> Este avance también se ha observado en el mesotelioma y algunos tumores pediátricos.<sup>37-40</sup>
3. **RECIST requiere que el mismo observador realice el primer estudio, así como el estudio de seguimiento.** Diversos estudios han identificado múltiples errores en cuanto a la clasificación de los pacientes por la elevada variabilidad entre un observado y otro.<sup>41</sup>

4. **El tamaño tumoral importa.** Algunos estudios demuestran que si existe evidencia de que un tumor está en proceso de disminución rápida de tamaño, es más probable que la respuesta sea más duradera. En el escenario de un linfoma, una tumoración que reduce su tamaño con rapidez, es probable que se requiera un tratamiento menos radical y que atenúe la morbilidad de los pacientes.<sup>42</sup> Sin embargo, algunas veces se puede observar un incremento del tamaño tumoral con disminución de los coeficientes de atenuación, hallazgo que sugiere respuesta al tratamiento (**Figura 3**).

5. **Volumetría contra diámetro unidimensional.** Diferentes estudios han demostrado que la volumetría tumoral podría ser más útil que la evaluación unidimensional de las masas. Pese a ello, es importante saber que la imagen anatómica o el volumen no siempre representan respuesta histológica, como en el caso del carcinoma de pulmón y la terapia neoadyuvante.<sup>43</sup>

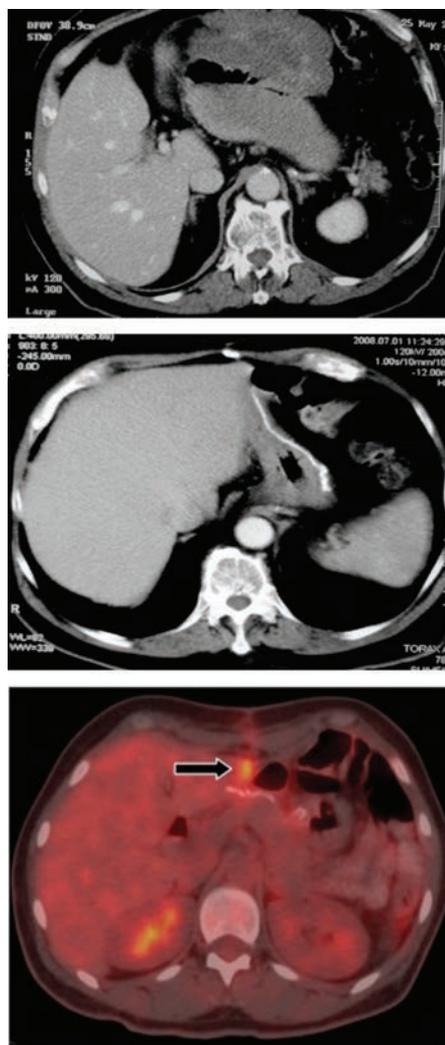
Si se examinan con detenimiento los cinco comentarios ya mencionados, se puede concluir que la universalización de los criterios RECIST, concebida como una excelente alternativa, presenta hoy en día problemas y es por ello que se debe complementar con la imagen funcional, de tal manera que se pueda adaptar de modo progresivo a los nuevos fármacos prescritos. Es por esto que se plantea la necesidad de buscar nuevos criterios y nuevas técnicas de imagen, los cuales se exponen a continuación.

▷ **INTRODUCCIÓN A PERCIST 1.0: ¿QUÉ ES PERCIST Y CUÁNDO OBTENER UNA IMAGEN FUNCIONAL?**

De acuerdo con la gran cantidad de publicaciones disponibles en cuanto a la valoración de los tumores sólidos mediante TEP, y con base en las

**Figura 4.**

Existen casos en los cuales la imagen anatómica no presenta cambios, mientras que la imagen funcional muestra nuevos focos de patología maligna. En las imágenes se presenta a una paciente de 63 años de edad con diagnóstico histopatológico de GIST. Se presenta tomografía prequirúrgica (arriba), que muestra masa dependiente de la curvatura mayor del estómago, la cual se resecó con obtención de una nueva tomografía a las cuatro semanas postratamiento (centro); se observan cambios poquirúrgicos y ausencia de masa. La paciente es programada para TEP para estatificar la enfermedad postratamiento (abajo); se reconoce un pequeño foco de hipercaptación en el hígado consistente con afección maligna, hallazgo no observado en los estudios convencionales.



limitaciones de contar tan sólo con la información anatómica, se ha propuesto la combinación de técnicas bajo el título de criterios PERCIST (*PET Response Criteria in Solid Tumors*), que se refieren a parámetros de respuesta de tumores sólidos por tomografía por emisión de positrones. Tienen en cuenta que existen casos en los cuales la imagen anatómica no presenta cambios, mientras que la imagen funcional revela nuevos focos de patología maligna (**Figura 4**).

La premisa a considerar es que el cáncer, cuando se valora por medio de TEP, representa un continuo que muestra variables en el tiempo. En el tiempo, el radiólogo y el oncólogo pueden evaluar muchas veces al mismo paciente con diferentes técnicas de imagen y lo que se consigue es estabilizar la información anatómica; no obstante, el consumo de glucosa disminuye en grado considerable y por lo tanto la actividad metabólica tumoral.

Algunas publicaciones han estudiado el mejor momento de obtener las TEP durante el tratamiento. Al parecer, los intervalos razonables sugieren la obtención del estudio después del primer ciclo de terapia, justo antes de empezar el siguiente, ya que casi el 60% a 70% de las unidades de captación descienden después del primer ciclo.<sup>44</sup> Con posterioridad, parece ser razonable obtener imágenes funcionales al final de la terapia, al menos 10 días después para evitar falsos negativos por efecto continuo de los fármacos.<sup>45-47</sup>

#### **REALIZACIÓN ADECUADA DEL TEP: PROTOCOLO ESTÁNDAR**

Los pacientes deben tener ayuno de por lo menos cuatro a seis horas y presentar niveles no corregidos de glucosa de 200 mg/d. Los pacientes pueden estar en tratamiento con hipoglucémicos orales, mas no insulina. La imagen de base debe obtenerse hacia los 50 o 70 minutos posteriores a la inyección de FDG y el examen de seguimiento se debe realizar a los 15 minutos tras la primera adquisición y deben efectuarse en el mismo equipo y con la misma dosis proporcional de radiación. Siempre se debe llevar a cabo una adecuada corrección de la atenuación del examen nuclear, algo que se logra con la TC complementaria.

#### **GENERALIDADES DE LOS CRITERIOS PERCIST**

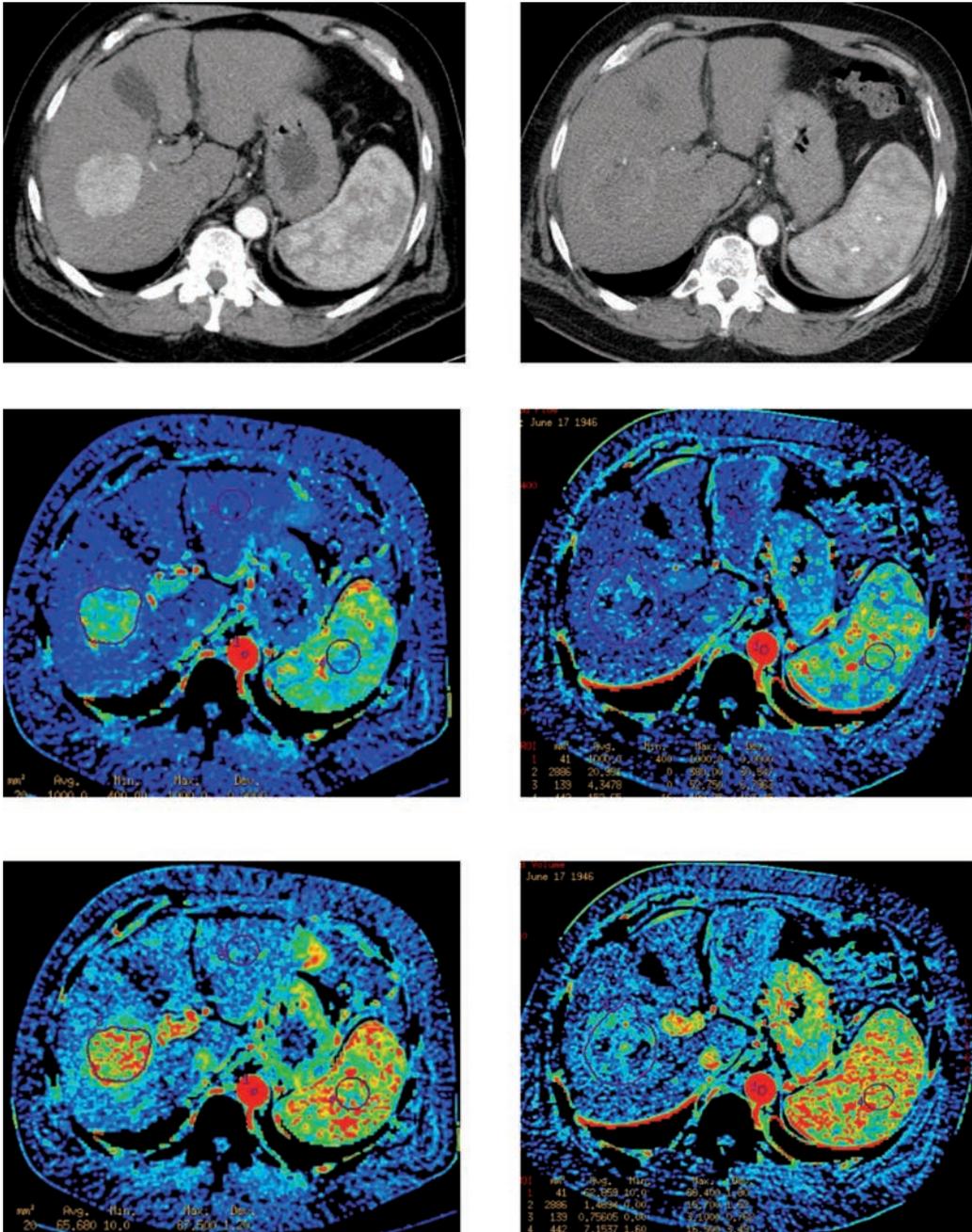
A continuación se mencionan de forma sinóptica algunos de los criterios que deben considerarse para realizar el seguimiento con TEP en pacientes con cáncer:

1. La lesión medible se categoriza como aquella área de mayor captación al interior de un tumor y que en el momento de colocar la región de interés o ROI, el diámetro de éste no es mayor de 1.2 cm de diámetro.
2. En el interior del tumor se tiene en cuenta el área de mayor captación del radiotrazador, sin que necesariamente sean la misma área que al inicio del tratamiento.
3. Medir cinco lesiones mensurables de acuerdo con RECIST, tras elegir las lesiones de mayor captación del radiotrazador, las cuales casi siempre son las de mayor tamaño y sin tener en cuenta más de dos lesiones por órgano.
4. Definición de respuesta:
  - a. Respuesta completa: ausencia del radiotrazador a pesar de que en la información anatómica persista anomalía en el tamaño.
  - b. Respuesta parcial: disminución de la captación del radiotrazador (FDG) en un 30% de las unidades de captación estandarizadas por parte del tumor.
  - c. Progresión de enfermedad: incremento de la captación del radiotrazador (FDG) en un 30% de las unidades de captación estandarizadas por parte del tumor o aparición de nuevas lesiones.
  - d. Enfermedad estable: aquella que no se clasifica en las categorías anteriores.

Existen más variables en cuanto a estos criterios de seguimiento, lo cual hace que la evaluación PERCIST sea más compleja, aunque los estudios recientes muestran que la información funcional tumoral parece ser más confiable.

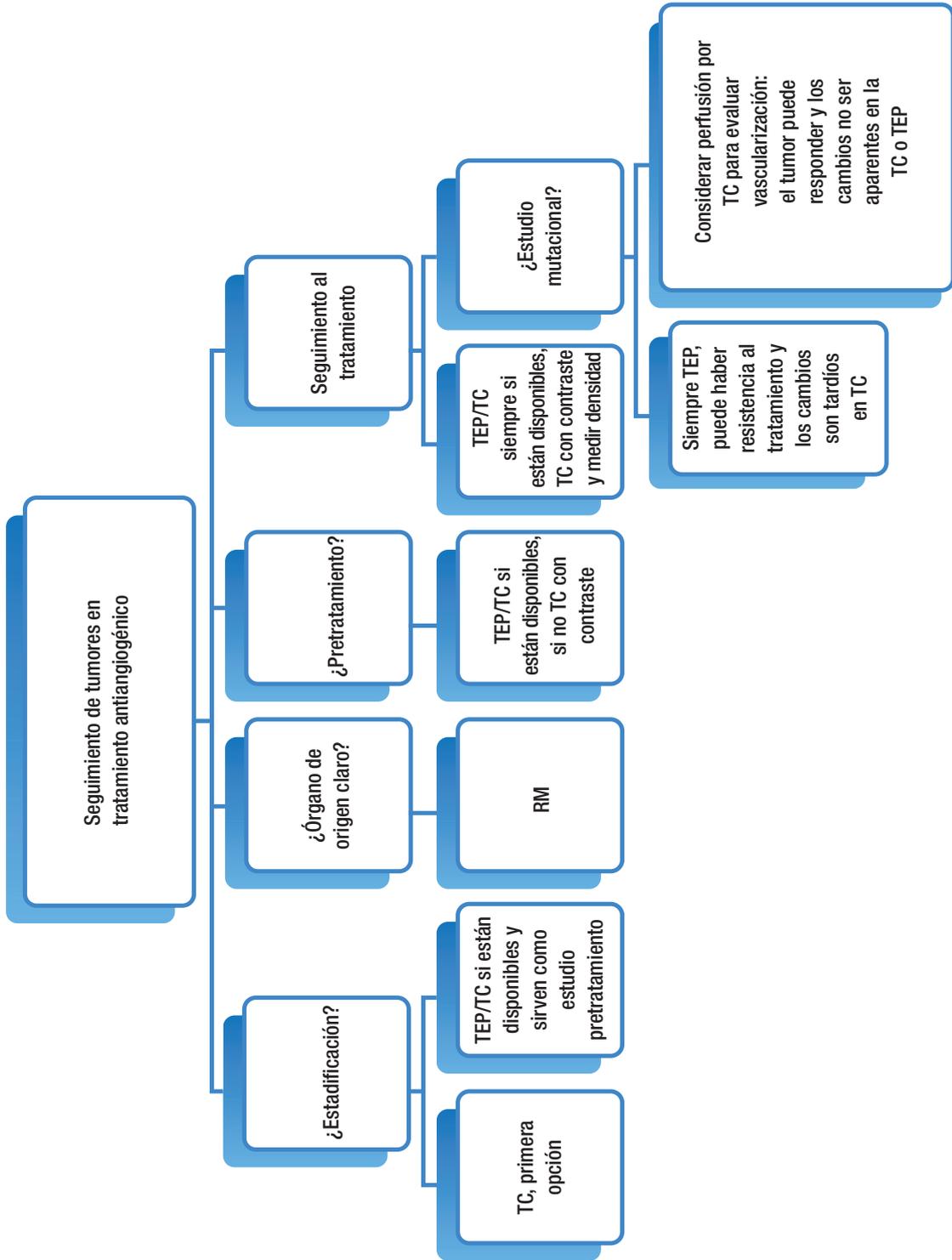
**Figura 5.**

Paciente de 56 años con hepatocarcinoma, a quien se le inició tratamiento con antiangiogénicos. Se realiza perfusión por TAC previa (izquierda) y posterior (derecha) a la finalización del tratamiento que demuestra una masa sin vascularización, un hallazgo que se relaciona con respuesta de la enfermedad. (Caso cortesía del Dr. Dushyant V. Sahani, Massachusetts General Hospital.)



**Figura 6.**

Propuesta de seguimiento para tumores cuyo tratamiento se basa en fármacos antiangiogénicos.



### ▷ NUEVAS PERSPECTIVAS: OTRAS MEDIDAS PARA EL SEGUIMIENTO TUMORAL DE ACUERDO CON LA TERAPIA BIOLÓGICA

Uno de los conceptos que ha revolucionado en la actualidad la terapia antineoplásica, y por supuesto la evaluación de la respuesta a ésta mediante las imágenes diagnósticas, es el concepto de angiogénesis. La angiogénesis se define como la formación de vasos capilares, proceso que es esencial para el crecimiento tumoral, de tal manera que se logre mantener de forma constante un suministro constante de oxígeno, glucosa y otros nutrientes.<sup>48</sup> En los últimos 10 años, múltiples agentes se han desarrollado como inhibidores de la angiogénesis. La gran mayoría bloquea la actividad del receptor de tirosina cinasa del factor de crecimiento vascular endotelial o VEGF. Uno de los fármacos representativos de este grupo de nuevas sustancias, cuyo principio es la terapia molecular, es el denominado sorafenib.

Múltiples tumores, como el carcinoma hepatocelular, el carcinoma de células renales, los tumores sólidos refractarios al tratamiento y otros más, demuestran alta expresión del receptor para el VEGF, razón por la cual este fármaco ha sido efectivo en este escenario.<sup>49-52</sup>

Si se tiene en cuenta lo anterior, y con base en la presuposición de que el principal efecto de estos medicamentos es citostático, la valoración mediante los criterios RECIST no es procedente, ya que la disminución del tamaño tumoral no se visualiza con tanta facilidad (**Figura 5**).<sup>53,54</sup>

### ▷ ULTRASONIDO EN LA ERA DEL TRATAMIENTO MOLECULAR DE LOS TUMORES SÓLIDOS

En modo B, es fundamental la valoración morfológica de las lesiones, siempre y cuando se cuente con equipos y transductores con armónicas, de tal forma que se mejore la sensibilidad y especificidad por reducción del ruido de fondo. El ultrasonido ha adoptado una función fundamental en la

detección de cambios líquidos dentro de más tumorales secundarios a necrosis, hallazgo que incluso podría relacionarse con una respuesta completa de la enfermedad. En particular durante la administración de antiangiogénicos, estos cambios son marcados y pueden ser fundamentales para determinar un adecuado tratamiento de los pacientes. Los Doppler a color y de poder en el contexto de tumores hipervasculares pueden jugar un papel importante debido a la disminución del flujo intratumoral y determinar la respuesta temprana al tratamiento.<sup>55-58</sup>

### ▷ TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA DINÁMICA

Algunas veces, los cambios morfológicos no ocurren durante la terapia y en tales casos la tomografía es una herramienta para el seguimiento de largo plazo, especialmente en el escenario de la vigilancia. Debido a lo anterior, y si se toma en cuenta que la terapia antiangiogénica busca la reducción del flujo sanguíneo intratumoral, los cambios en los coeficientes de atenuación por tomografía son los primeros en hacerse evidentes. Es decir, los cambios en la atenuación antes y después del contraste permiten obtener un control bastante fehaciente de lo que sucede con la microvasculatura tumoral (**Figura 6**). Hoy en día algunos estudios demuestran que la perfusión por tomografía es un excelente método de seguimiento en pacientes sometidos a antiangiogénicos.<sup>59</sup>

### ▷ RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

La resonancia magnética ha sido una técnica que se ha establecido para el diagnóstico debido a su mayor sensibilidad para detectar y caracterizar lesiones focales en órganos sólidos o tan sólo para diagnosticar masas en cualquier parte del cuerpo.

Para esta técnica, lo más importante son las imágenes de base, antes del inicio de cualquier tratamiento, dado que los tumores evolucionan de

manera específica con cada una de las secuencias que habitualmente se utilizan.

En estas circunstancias, se sabe que los antiangiogénicos tienden a producir necrosis hemorrágica, de tal manera que en términos de la resonancia magnética es posible identificar cambios con respecto a la presencia de productos de la degradación de la hemoglobina, en especial metahemoglobina y hemosiderina intracelular y extracelular, hallazgos que se convierten en el referente para determinar la respuesta a la terapia. Otros cambios adicionales se han notificado en fecha reciente: incremento de la intensidad de señal en las secuencias con información T1 y saturación grasa, al igual que en las secuencias con información T2, la cual se espera entre las dos a cuatro semanas de tratamiento. Este último cambio en la intensidad de señal permite diferenciar entre los pacientes que responden al tratamiento y aquellos que no. Asimismo, si se utiliza medio de contraste, es posible determinar el grado de perfusión de estos tumores, de tal modo que se convierte en un segundo parámetro para establecer respuesta.

Es posible la determinación de la respuesta mediante otras secuencias adicionales, como la práctica de secuencias de difusión, las cuales demuestran que las lesiones malignas y de alto grado se tornan hiperintensas en la difusión y que en las secuencias de ADC o de coeficientes de difusión aparente se vuelven hipointensas, situación que refleja restricción para la difusión (imposibilidad para el movimiento transmembranal de moléculas libres de agua).<sup>60</sup> Una vez iniciada la terapia, se puede observar que la señal

en el ADC se incrementa, lo que refleja una reacomodación en la configuración macromolecular del tumor secundaria a la necrosis.<sup>61</sup>

## ▷ CONCLUSIONES

La creciente demanda de verificar de forma objetiva la respuesta que los nuevos fármacos inducen en el tratamiento del cáncer se ha traducido en un mayor uso de imágenes médicas.

A pesar de las limitaciones de RECIST, hay un gran potencial para universalizar el uso de esta herramienta, lo cual permitiría la evaluación estandarizada de la respuesta al tratamiento de tumores sólidos. Sin embargo, los avances en la tecnología médica son cada vez mayores y por esta razón se deben reconocer las deficiencias de estos criterios.

Al reconocer dichas deficiencias es necesario ser capaces también de incluir estas nuevas tecnologías en la valoración del paciente oncológico y reconocer cada vez más el papel de la biología molecular en el tratamiento del cáncer y por tanto en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Cada paciente debe valorarse a la luz de la evidencia científica actual (RECIST), sin perder de vista otras técnicas de imagen que son más eficientes en observar objetivamente la respuesta esperada a nivel tumoral y el reflejo de los nuevos fármacos a nivel molecular como lo es la TEP y la resonancia magnética en el uso específico de antiangiogénicos.

## REFERENCIAS

- DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ* 2003;22(2):151–185.
- Seddon BM, Workman P. The role of functional and molecular imaging in cancer drug discovery and development. *Br J Radiol* 2003;76(spec no 2):S128–S138.
- World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/9241700483.pdf>.
- Mazumdar M, Smith A, Schwartz LH. A statistical simulation study finds discordance between WHO criteria and RECIST guideline. *J Clin Epidemiol* 2004;57(4):358–365.
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205–216.
- James K, Eisenhauer E, Christian M, et al. Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(6):523–528.
- Padhani AR, Ollivier L. The RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria: implications for diagnostic radiologists. *Br J Radiol* 2001;74(887):983–986.
- Warr D, McKinney S, Tannock I. Influence of measurement error on assessment of response to anticancer chemotherapy: proposal for new criteria of tumor response. *J Clin Oncol* 1984;2(9):1040–1046.
- James K, Eisenhauer E, Therasse P. Re:measure once or twice: does it really matter? *J Natl Cancer Inst* 1999;91(20):1780–1781.
- Prasad SR, Jhaveri KS, Saini S, Hahn PF, Halpern EF, Sumner JE. CT tumor measurement for therapeutic response assessment: comparison of unidimensional, bidimensional, and volumetric techniques—initial observations. *Radiology* 2002;225(2):416–419.
- Tran LN, Brown MS, Goldin JG, et al. Comparison of treatment response classifications between unidimensional, bidimensional, and volumetric measurements of metastatic lung lesions on chest computed tomography. *Acad Radiol* 2004;11(12):1355–1360.
- Warren KE, Patronas N, Aikin AA, Albert PS, Balis FM. Comparison of one-, two-, and threedimensional measurements of childhood brain tumors. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(18):1401–1405.
- European Organization for Research and Treatment of Cancer. EORTC RECIST Web site, questions and answers. Disponible en: <http://www.eortc.be/Recist/Default.htm>
- Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST Guidelines). *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–16.
- Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer* 2006;42:1031–9.
- Bogaerts J, Ford R, Sargent D, et al. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *Eur J Cancer* 2009;45:248–60.
- Moskowitz CS, Jia X, Schwartz LH, Go`nnen M. A simulation study to evaluate the impact of the number of lesions measured on response assessment. *Eur J Cancer* 2009;45:300–10.
- Sargent D, Rubinstein L, Schwartz L, et al. Validation of novel imaging methodologies for use as cancer clinical trials end-points. *Eur J Cancer* 2009;45:290–9.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;10:579–86.
- Schwartz LH, Bogaerts J, Ford R, et al. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1. *Eur J Cancer* 2009;45:261–7.
- Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, et al. National Cancer Institute. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med* 2006;47(6):1059–66.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228–247.
- Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl\_1):122S–150S.
- Karrison TG, Maitland ML, Stadler WM, Ratain MJ. Design of phase II cancer trials using a continuous endpoint of change in tumor size: application to a study of sorafenib and erlotinib in non small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1455–1461.
- Ratain MJ, Eckhardt SG. Phase II studies of modern drugs directed against new targets: if you are fazed, too, then resist **RECIST**. *J Clin Oncol* 2004;22:4442–4445.
- Rosner GL, Stadler W, Ratain MJ. Randomized discontinuation design: application to cytostatic antineoplastic agents. *J Clin Oncol* 2002;20:4478–4484.
- Ratain MJ, Sargent DJ. Optimising the design of phase II oncology trials: the importance of randomisation. *Eur J Cancer* 2009;45:275–280.
- Michaelis LC, Ratain MJ. Measuring response in a post-RECIST world: from black and white to shades of grey. *Nat Rev Cancer* 2006;6:409–414.
- Van den Abbeele AD. The lessons of GIST: PET and PET/CT—a new paradigm for imaging. *Oncologist* 2008;13(suppl 2):8–13.
- Fornier A, Ayuso C, Varela M, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer* 2009;115:616–623.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–390.
- Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25:1753–1759.
- Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG TEP findings. *AJR* 2004;183:1619–1628.
- Bensimhon D, Soyer P, Brouland JP, Boudiaf M, Fargeaudou Y, Rymer R. Gastrointestinal stromal tumors: role of computed tomography before and after treatment [in French]. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:91–97.

35. Mabille M, Vanel D, Albitar M, et al. Follow-up of hepatic and peritoneal metastases of gastrointestinal tumors (GIST) under imatinib therapy requires different criteria of radiological evaluation (size is not everything!!!). *Eur J Radiol* 2009;69:204–208.
36. Vossen JA, Buijs M, Kamel IR. Assessment of tumor response on MR imaging after locoregional therapy. *Tech Vasc Interv Radiol* 2006;9:125–132.
37. Plathow C, Klopp M, Thieke C, et al. Therapy response in malignant pleural mesothelioma: role of MRI using RECIST, modified **RECIST** and volumetric approaches in comparison with CT. *Eur Radiol* 2008;18:1635–1643.
38. Ceresoli GL, Chiti A, Zucali PA, et al. Assessment of tumor response in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev* 2007;33:533–541.
39. van Klaveren RJ, Aerts JG, de Bruin H, Giaccone G, Manegold C, van Meerbeeck JP. Inadequacy of the RECIST criteria for response evaluation in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2004;43:63–69.
40. Barnacle AM, McHugh K. Limitations with the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) guidance in disseminated pediatric malignancy. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:127–134.
41. Erasmus JJ, Gladish GW, Broemeling L, et al. Interobserver and intraobserver variability in measurement of non-small-cell carcinoma lung lesions: implications for assessment of tumor response. *J Clin Oncol* 2003;21:2574–2582.
42. Armitage JO, Weisenburger DD, Hutchins M, et al. Chemotherapy for diffuse large-cell lymphoma: rapidly responding patients have more durable remissions. *J Clin Oncol* 1986;4:160–164.
43. Birchard KR, Hoang JK, Herndon JE Jr, Patz EF Jr. Early changes in tumor size in patients treated for advanced stage nonsmall cell lung cancer do not correlate with survival. *Cancer* 2009;115:581–586.
44. Avril N, Sassen S, Schmalfeldt B, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7445–7453.
45. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. [<sup>18</sup>F]FDG TEP monitoring of tumour response to chemotherapy: does [<sup>18</sup>F]FDG uptake correlate with the viable tumour cell fraction? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:682–688.
46. Engles JM, Quarless SA, Mambo E, Ishimori T, Cho SY, Wahl RL. Stunning and its effect on <sup>3</sup>H-FDG uptake and key gene expression in breast cancer cells undergoing chemotherapy. *J Nucl Med* 2006;47:603–608.
47. Dehdashti F, Flanagan FL, Mortimer JE, Katzenellenbogen JA, Welch MJ, Siegel BA. Positron emission tomographic assessment of “metabolic flare” to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. *Eur J Nucl Med* 1999;26:51–56.
48. Folkman J. Tumor angiogenesis. In: Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E, eds. *Cancer medicine*. Baltimore, MD: Decker, 2000:132–152.
49. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al.; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378–390.
50. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al.; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–134.
51. Bukowski RM, Eisen T, Szczylik C, et al. Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: survival and biomarker analysis. (abstr) Proceedings of the American Society of Clinical Oncology annual meeting. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology, 2007; 25:240.
52. D’Adamo DR, Keohan M, Schuetze S, et al. Clinical results of a phase II study of sorafenib in patients with non-GIST sarcomas (CTEP study #7060). (abstr) Proceedings of the American Society of Clinical Oncology annual meeting. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology, 2007; 25:545.
53. Flaherty KT. Sorafenib in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13(2 Pt 2):747s–752s.
54. Lassau N, Lamuraglia M, Chami L, et al. Gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib: monitoring response with contrast-enhanced sonography. *AJR* 2006;187:1267–1273.
55. Lamuraglia M, Escudier B, Chami L, et al. To predict progression-free survival and overall survival in metastatic renal cancer treated with sorafenib: pilot study using dynamic contrast-enhanced Doppler ultrasound. *Eur J Cancer* 2006; 42:2472–2479.
56. Elie N, Kaliski A, Péronneau P, et al. Methodology for quantifying interactions between perfusion evaluated by DCE-US and hypoxia throughout tumor growth. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33:549–560.
57. Escudier B, Lassau N, Couanet D, et al. Phase II trial of thalidomide in renal-cell carcinoma. *Ann Oncol* 2002;13:1029–1035.
58. Kabakci N, Igci E, Secil M, et al. Echo contrast enhanced power Doppler ultrasonography for assessment of angiogenesis in renal cell carcinoma. *J Ultrasound Med* 2005; 24:747–753.
59. Miles KA. Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography. *Br J Radiol* 1991; 64:409–412.
60. Morgan B, Utting JF, Higginson A, et al. A simple, reproducible method for monitoring the treatment of tumours using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Br J Cancer* 2006;94:1420–1427.
61. Atlas SW, DuBois P, Singer MB, et al. Diffusion measurements in intracranial hematomas: implications for MR imaging of acute stroke. *AJNR* 2000;21:1190–1194.



SMEO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## NORMAS PARA LOS AUTORES

1. La Gaceta Mexicana de Oncología publica artículos en español de autores nacionales o extranjeros, previamente aprobados por el Comité Editorial de la Sociedad Mexicana de Oncología.
  2. Los artículos podrán ser enviados al correo electrónico [smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx) o directamente a la oficina de la gaceta. En este caso se entregará en original impreso del manuscrito y dos copias fotostáticas, así como archivo electrónico en CD marcado con nombre del trabajo y software utilizado. En ambos casos deberá incluirse el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores en original), que aparece publicado en la propia gaceta, en el cual hace constar que el artículo es inédito.
  3. **Conflictos de intereses.** Los autores deben declarar en el manuscrito, cualquier tipo de relaciones económicas o de otra naturaleza que puedan haber influido en la realización del proyecto y en la preparación del manuscrito para su publicación.
  4. El texto debe elaborarse en computadora, a doble espacio, margen de 2.5 cm por lado, fuente tipográfica Times New Roman a tamaño de 12 puntos.
  5. La extensión máxima de los trabajos es: editorial: 5 cuartillas y 5 referencias; artículo original: 20 cuartillas hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; caso clínico: 10 cuartillas, hasta seis figuras y 30 referencias; artículo de revisión o monografía: 15 cuartillas, hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; artículo sobre historia de la medicina: 15 cuartillas, hasta 6 figuras y 45 referencias; carta al editor: 1 cuartilla, 1 cuadro y 5 referencias.
- ## EL MANUSCRITO COMPRENDE:
- 5.1 **Página frontal:** títulos en español e inglés y títulos cortos (máximo 8 palabras), nombre y apellidos del o los autores máximo seis, incluyendo el autor principal), institución de adscripción y cargo desempeñado, dirección postal completa (calle, colonia, delegación o municipio, estado, país y código postal), teléfono fijo (incluyendo clave LADA), celular (solo para uso de la Gaceta) y fax, así como e-mail del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.
  - 5.2 **Resúmenes** estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos son análogas a las partes del artículo (introducción, material y métodos, etc.). Cada resumen no debe exceder las 250 palabras.
  - 5.3 **Palabras clave** en español e inglés (key words) conforme los términos aceptados en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas puede consultarse la dirección <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm>
  - 5.4 **Texto del artículo** original integrado por las siguientes secciones:
    - Introducción (antecedentes, objetivos e hipótesis)
    - Material y métodos (aspectos éticos y pruebas estadísticas) o caso clínico (según corresponda)
    - Resultados
    - Discusión aspectos más importantes del trabajo)
    - Conclusiones
    - Agradecimientos
    - Referencias
    - Cuadros o figuras. Se utilizará el término figura para indicar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas y la palabra cuadro para citar indistintamente cuadros y tablas.
  6. Cada hoja del escrito debe llevar en el ángulo superior izquierdo el apellido paterno e iniciales del segundo apellido y del nombre del primer autor, y en el ángulo superior derecho la numeración de las cuartillas (v.gr.:1/20, 2/20...).
  7. Cada trabajo debe acompañarse de 3 juegos de las ilustraciones o fotografías correspondientes (al ser entregado en la oficina de la gaceta). Los esquemas deben dibujarse profesionalmente y entregarse en original o versión electrónica en el formato original en que fueron elaborados (v.gr.: PowerPoint o Word).

8. Es conveniente anexar fotografías clínicas en color siempre que se disponga de ellas. cada fotografía impresa llevará al reverso una etiqueta que indique el número, posición de la imagen, título del trabajo y nombre del autor principal. Cuando se anexen fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:
  - El formato debe ser TIFF o JPG (JPEG)
  - Solo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, las imágenes deben reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.
  - La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías son obtenidas directamente de cámara digital, la indicación debe ser «alta resolución».
9. Se debe señalar en el texto el lugar donde se incluirán las imágenes.
10. Dentro del archivo de texto deben aparecer los cuadros y pies de figura; las ilustraciones, esquemas y fotografías deben ir en archivos individuales.
11. Cuando los cuadros o figuras sean obtenidos de otra publicación deberá entregarse carta de autorización de la editorial que los publicó o del titular de los derechos de autor.
12. Para las notas al pie de página se deben utilizar símbolos convencionales. Las siglas o abreviaturas se especificarán también en los pies de los cuadros/figuras, no obstante haber sido mencionadas en el texto.
13. Las referencias deben numerarse progresivamente según aparezcan en el Texto, en estricto orden cronológico ascendente; el número correspondiente deberá registrarse utilizando superíndices. Deben omitirse las comunicaciones personales y se anotará “en prensa” cuando un trabajo ha sido aceptado para publicación en alguna revista; en caso contrario referirlo como “observación no publicada”. No usar la opción automática para la numeración.
14. Cuando los autores de las referencias son seis o menos deben anotarse todos; cuando son siete o más se indican los seis primeros seguidos de “y cols” o “et al”.
15. Las referencias deberán ser incluidas según las normas de Vancouver vigentes.

#### ALGUNOS EJEMPLOS DE REFERENCIAS:

##### Publicación periódica:

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

##### Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4 th ed. St Louis, MO: Mosby; 2002; p. 210-221.

##### Capítulo de libro:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Volgestein B, Kinzler KW, editores. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill;2002. p. 93-113.

##### Base de datos o sistemas de recuperación en internet:

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996. [Consultado en 2007, febrero 1]. Disponible en <http://www.folkmed.ucla.edu/>

##### Artículos de revistas en internet:

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006 Jul 4;145(1):62-69. Disponible en <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

##### Información obtenida en un sitio de internet:

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource Page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1. [Actualizado en 2006, Jul 8; consultado en 2007, Feb 23]. Disponible en <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

Para información complementaria de estas normas para los autores, se recomienda consultar la última versión de *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* (octubre 2008), del *International Committee of Medical Journals Editors*, en las direcciones electrónicas:

[www.icmje.org](http://www.icmje.org);

[www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

16. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal con un anexo explicando el motivo.

17. *La Gaceta Mexicana de Oncología* enviará al autor principal 10 ejemplares del número donde aparecerá su artículo.

18. Los trabajos que se envíen por correo o mensajería deberán ir en sobre dirigido a:

**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

**Editor en Jefe**

Gaceta Mexicana de Oncología  
Sociedad Mexicana de Oncología  
Tuxpan No. 59 PH

Col. Roma

Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F.

Teléfonos: 5574 1454; 5574 0706

Fax: 5584 1273

E-mail: [smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx)