



Revista Venezolana de  
**Oncología**

Organo Divulgativo Oficial de la  
Sociedad Venezolana de Oncología

Depósito legal: ppi 201402DC4448

ISSN:2343-6239

Vol. 27, No. 2

Abril - Junio 2015

Indizada en LILACS, LIVECS,  
REVENCYT, LATINDEX,  
IMBIOMED

w w w . o n c o l o g y . o r g . v e



# Radioterapia Intraoperatoria

## en **Una Sola Sesión**

### + BIENESTAR + CALIDAD DE VIDA

## Intrabeam

Tecnología implementada con éxito desde hace más de 10 años en Europa y EEUU permitiendo a las pacientes ganar tiempo y calidad de vida.



Con más de 100 procedimientos realizados en Caracas



Atención al cliente:  
**+58 (0212) 308.01.84**  
 Horario atención: Lunes a Viernes 08:00am a 05:00pm

 @oncobeam  
[www.oncobeam.com](http://www.oncobeam.com)



## SUMARIO

### EDITORIAL

Inicio del Volumen 27. Ingrid Nass de Ledo 65

### ARTÍCULOS ORIGINALES

Virus herpes simple en muestras de cáncer de cabeza y cuello positivas para VPH. Zoraya De Guglielmo, Dayahindara Veitía, Maira Ávila, Andreína Fernandes, Juan F Liuzzi, María Correnti, Saúl Siso, Maribel Da Cunha 66

Experiencia en linfadenectomía inguinal video endoscópica en cáncer de pene. Servicio Hospitalario Oncológico del Seguro Social. Eliecer Payares M, Jairo Bascetta, Luis Alemán, Daniel López, Hermes Pérez, Rafael Barrios 72

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Manejo de lesiones intracraneales con radiocirugía estereotáxica con *LINAC* en el Centro Médico de Caracas. Yvonne Medina G, Federico Amaya N, Jaime Krivoy A, Mauricio Krivoy A, Ernesto Wydh G. 78

Modifica el pronóstico la reestadificación FIGO 2012, en carcinoma ovárico. Evaluación período 2004-2014. Franco Calderaro Di R, Sunnangela Escalona B, Juan Lobo, Jeanny Jurado, María Foo, Moraima Márquez S, Carlos DePace 86

Carcinoma de ano tratamiento combinado radioterapia y quimioterapia 13 años de experiencia. Sandra López Vera, Nelson Urdaneta Lafee, Omar León Colmenares, Sara Ott Itriago, Laura Ruan Santander, Enrique M Gutiérrez, Andrés Vera Gimón, Belkis López Zamora, Raúl Vera Gimón 96

### CASOS CLÍNICOS

Schwannoma de la porción cervical del nervio frénico. Presentación de caso clínico. Renata Sánchez, Génesis Jara, Alexis Sánchez, Omaira Rodríguez, Luisa Raga 104

Adenocarcinoma mixto endocervical metastásico a ovario. Reto diagnóstico y terapéutico. Sunangela Escalona, Félix Anzola, Miriam Naranjo, María Foo, Francisco Medina 109

### COMUNICACIONES BREVES

Cirugía preservadora de extremidades en sarcomas de alto grado de la cintura escapular. Yihad Khalek, Luis Palacios, Katheryne Koury, Jhonatan Rodríguez, Yanira Vuolo, Daniel López 115

### DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

Modificaciones epigenéticas y microARNs en el diagnóstico y terapia del cáncer de pulmón. Luis Fernando Tume Farfán 119

### NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 131

Instrucciones generales para los autores V



## SUMMARY

### EDITORIAL

Start of the 27 volume. Ingrid Nass de Ledo 65

### ORIGINAL ARTICLES

Virus Herpes simplex in samples of head and neck, cancer positives to HPV. Zoraya De Guglielmo, Dayahindara Veitia, Maira Avila, Andreina Fernandes, Juan F Liuzzi, Maria Correnti, Saul Siso, Maribel Da Cunha. 66

Experience in inguinal video endoscopic lymphadenectomy in penis cancer. Oncologic Service Social Security. Elliecer Payares M, Jairo Bascetta, Luis Aleman, Daniel Lopez, Hermes Perez, Rafael Barrios. 72

### REVIEW ARTICLES

Management of intracranial lesions with stereotaxic radio surgery with *LINAC* in Medical Center of Caracas. Yvonne Medina G, Federico Amaya N, Jaime Krivoy A, Mauricio Krivoy A, Ernesto Wydh G. 78

Modifies the prognosis the restaging FIGO 2012 in ovarian carcinoma. Evaluation period 2004-2014. Franco Calderaro Di R, Sunnangela Escalona B, Juan Lobo, Jeanny Jurado, Maria Foo, Moraima Marquez S, Carlos DePace 86

Anal carcinoma combined treatment with chemotherapy and radiotherapy, 13 years of experience. Sandra Lopez Vera, Nelson Urdaneta Lafee, Omar Leon Colmenares, Sara Ott Itriago, Laura Ruan Santander, Enrique M Gutierrez, Andres Vera Gimón, Belkis Lopez Zamora, Raul Vera Gimón. 96

### CLINICAL CASES

Schwanoma of the cervical portion of phrenic nerve. A case report. Renata Sanchez, Genesis Jara, Alexis Sanchez, Omaira Rodriguez, Luisa Raga. 104

Mixed adenocarcinoma endocervical metastatic to ovarian. Treath therapeutic and diagnostic. Sunnangela Escalona, Felix Anzola, Miriam Naranjo, Maria Foo, Francisco Medina. 109

### BRIEF COMUNICATIONS

Preserved surgery of the extremities in high grade girdle scapulae sarcomas. Yihad Khalek, Luis Palacios, Katheryne Koury, Jhonatan Rodriguez, Yanira Vuolo, Daniel Lopez. 115

### INTEREST IN ONCOLOGY

Epigenetic modifications in microARNs in the diagnostic and treatment of lung cancer. Fernando Tume Farfan 119

### NEWS

Next National and International events. 131

General instruction for authors. V

# Revista Venezolana de Oncología



VOI. 27

ABRIL - JUNIO 2015

Nº 2

## EDITORIA

Dra. Ingrid Nass de Ledo

## COMITÉ EDITORIAL:

Dr. Víctor Acosta Freites  
Dr. Ivo Rodríguez González  
Dra. Ana Castañeda de Arcia  
Dr. Yihad Khalek Méndez  
Dr. Carlos F. Pacheco Soler

## EDICIÓN Y PUBLICIDAD:

ATEPROCA C. A.  
Tel.: +58 (212) 793-5103  
Fax: +58 (212) 781-1737  
e-mail: [ateproca@cantv.net](mailto:ateproca@cantv.net)  
<http://www.ateproca.com>

## DISTRIBUCIÓN:

Sociedad Venezolana de Oncología

## DEPÓSITO LEGAL:

Depósito legal: pp 19892DF538  
Depósito legal: ppi 201402DC4448

## ISSN:

0798-0582  
2343-6239

## ÍNDICES:

Revista indexada en: LILACS - Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (<http://www.bireme.org>). LIVECS - Literatura Venezolana en Ciencias de la Salud. REVENCYT Índice y Biblioteca Elec-

trónica de Revistas Venezolanas de Ciencia y Tecnología <http://revencyt.ula.ve>. LATINDEX-Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal <http://www.latindex.org>. IMBIOMED-Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas <http://www.imbiomed.com>. Miembro de la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME)

## SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

### JUNTA DIRECTIVA 2014 - 2016

#### PRESIDENTE:

Dr. Álvaro Gómez Rodríguez

#### VICEPRESIDENTE:

Dr. Gustavo Gotera González

#### SECRETARIA:

Dra. Carmen Umbría Rondón

#### DIRECTORA DE PUBLICACIONES:

Dra. María Teresa Coutinho De Sousa

#### DIRECTORA DE FINANZAS:

Dra. Doris Barboza Dávila

#### DIRECTORA DE EDUCACIÓN:

Dra. Aisa Manzo Porras

### DIRECTOR DE RELACIONES INSTITUCIONALES

Dr. Alirio Mijares Briñez

### DIRECCIÓN:

Torre del Colegio, piso 2, Of. C-2, Av. José María Vargas, Santa Fe Norte, Caracas 1080, Venezuela.  
Tel.: (212) 979-8635 - Fax: (212) 976-4941. e-mail: [svotrabajoslibres@gmail.com](mailto:svotrabajoslibres@gmail.com), [svoncologia@gmail.com](mailto:svoncologia@gmail.com)

### SITIO WEB:

<http://www.oncologia.org.ve>

## ESTRUCTURA DE LA REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGIA

La Revista Venezolana de Oncología es el órgano oficial de divulgación científica y de información de la Sociedad Venezolana de Oncología, y la cual consta de:

**DIRECTORIO:** Donde se incluye la información sobre la Directiva de la Sociedad Venezolana de Oncología y del Comité Editorial de la Revista Venezolana de Oncología.

**EDITORIAL:** En el cual, el editor de la Revista o, por requerimiento de este, algún miembro de la Junta Directiva o demás miembros de la Sociedad Venezolana de Oncología, emitirá su opinión sobre algún artículo de particular importancia publicado en la Revista, o cualquier otro tópico de importancia relacionado con la oncología o la medicina en nuestro país.

**ARTÍCULOS ORIGINALES:** Comprenden reportes completos de un trabajo investigativo, ya sea en ciencias básicas o a nivel clínico. Debe contener estudios estadísticos.

**ARTÍCULOS DE REVISIÓN:** Comprende reportes de trabajos de revisión clínica o de oncología básica, sin datos estadísticos, pero acompañados de análisis, revisión de la literatura y conclusiones.

**CASOS CLÍNICOS:** Comprende reportes de casos clínicos, acompañados de análisis y revisión de la literatura.

**COMUNICACIONES BREVES:** Comprenden reportes cortos sobre casos clínicos o sobre un tópico muy específico en oncología, acompañados de un análisis breve.

**DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA:** Serán realizados por requerimiento del editor, e incluye revisión de temas de actualidad y de importancia clínica, acompañados de análisis y conclusiones. Deberán ser preparados bajo las mismas normas que los artículos originales.

**CARTAS AL EDITOR:** Comunicaciones breves, preguntas y controversias basados en el material publicado recientemente en la revista. Máximo 2 hojas y 5 referencias bibliográficas.

**NOTICIAS:** Incluye información sobre eventos científicos, reuniones, congresos, jornadas, etc. Información sobre nuevos miembros de la Sociedad y noticias relacionadas con la oncología. Deben ser enviados con 3 meses de anticipación a la publicación del número correspondiente.

**INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES:** Se publicará en todos los números de la Revista, las indicaciones generales para la realización y entrega de manuscritos.

**ÍNDICE:** Anualmente se publicará un índice de autores y artículos publicados del volumen que finaliza.

---

La Revista Venezolana de Oncología se distribuye en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Venezolana de Oncología. Para suscripciones, comuníquese con la Sociedad Venezolana de Oncología. Las separatas tendrán un costo adicional y deben ser requeridas al ser notificados que el manuscrito fue aceptado para su publicación. Para mayor información comunicarse con la sede de la Sociedad.

Es indispensable que actualice su dirección y se mantenga al día con la Sociedad. Realice sus pagos a través de la cuenta N°: 015-3-04257-8 de Banesco, a nombre de la Sociedad Venezolana de Oncología y envíe su comprobante por fax.

Actualice sus datos a través de la página Web de la Sociedad Venezolana de Oncología (<http://www.oncologia.org.ve>) o envíelos a la Sede de la Sociedad a través del correo electrónico: (E-mail: [svoncologia@cantv.net](mailto:svoncologia@cantv.net))

## INSTRUCCIONES GENERALES PARA LOS AUTORES

La REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA, es el órgano oficial de divulgación científica de la Sociedad Venezolana de Oncología (S.V.O.), cuyo objetivo fundamental es la publicación de los trabajos presentados en los congresos nacionales de oncología patrocinados por la Sociedad, o por sociedades científicas afines, ya sean trabajos originales, trabajos de revisión, presentación de casos clínicos, descripción de técnicas o cartas al editor. Asimismo, también publica temas y revisiones de oncología básica o clínica que contribuyan, en forma significativa, en el desarrollo de la oncología.

### NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

Se aceptarán artículos inéditos relacionados con cualquier aspecto de la oncología y ciencias afines.

Los manuscritos deben ser enviados a la sede de la Sociedad Venezolana de Oncología, enviando el original y una copia. Asimismo, debe enviar copia del trabajo en CD o disquete de 3.5", identificando, en forma clara, el nombre del archivo (utilizar solamente formato Word 2003 o superior). Los artículos pasarán a ser propiedad intelectual de la Revista, una vez sean publicados.

Debe dirigir una carta solicitando la publicación de dicho manuscrito, la cual debe incluir: aceptación de todas las normas de publicación de la revista; información acerca de publicaciones previas del manuscrito, ya sea total o parcial, así como su envío a cualquier otra revista médica. Una declaración de relaciones financieras u otras que pudieran producir un conflicto de intereses. Una declaración que refleje que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores. El nombre, la dirección, el teléfono, fax y la dirección electrónica (E-mail) del autor responsable de comunicarse con los demás autores para las revisiones del trabajo antes de su publicación.

La Revista Venezolana de Oncología se guía por los Requisitos Uniformes para Manuscritos enviados a Revistas Biomédicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. [Rev Venez Oncol. 2001;13:(2)] [[www.icmje.org](http://www.icmje.org) - [www.oncology.com.ve](http://www.oncology.com.ve)].

Los manuscritos serán realizados en computadora, preferiblemente en formato Word, en doble espacio, en una sola cara, sobre papel blanco bond base 20, tamaño carta, con márgenes de 2,5 cm a los lados, numeradas. Se recomienda su división en: Resumen, Summary, Introducción, Métodos, Resultados, Discusión, Agradecimientos y Referencias Bibliográficas. La primera página deberá contener exclusivamente

el título del trabajo, nombre completo y dirección del autor(es), así como el cargo y la Institución donde se desempeñan. Todas las páginas deben estar numeradas.

Las figuras deberán ser dibujadas profesionalmente y fotografiadas o realizadas en computadora, numerándose de acuerdo a como han sido citadas en el texto. Las fotografías y microfotografías deberán ser reproducciones nítidas, el tamaño no será mayor de 20 cm x 25 cm (8 x 10 pulg.). No deberán montarse, llevarán una etiqueta en la parte posterior en la que se indique el número de la figura, el autor y la parte superior de la misma. Se indicará la magnificación de las microfotografías. Las fotografías a color serán costeadas por los autores.

Las fotografías o los gráficos no llevarán leyenda incorporada; esta deberá colocarse aparte, a doble espacio.

Los cuadros se numerarán según sean citados en el texto; llevarán un encabezamiento descriptivo. No se usarán líneas internas horizontales o verticales. Colocar materia explicativa y abreviaturas no estándares en notas al pie.

El ordenamiento general de los manuscritos debe ser el siguiente:

**Título:** breve, atractivo, preciso, honesto, concordante con la Nomenclatura Internacional de las Enfermedades (O.M.S.), con un máximo de 12-15 palabras.

**Autores:** nombres y apellidos; el primer lugar corresponderá al redactor del trabajo; el orden de los demás autores corresponderá con su contribución; al pie de la página aparecerá con una llamada (<sup>1,2,3...</sup>) el cargo principal de cada autor. Deberá incluir la dirección completa del autor principal y su dirección electrónica.

**Resumen:** La segunda página debe contener un resumen estructurado, no mayor de 240 palabras; y el cual, debe contener el propósito de la investigación, procedimientos básicos, hallazgos principales y conclusiones principales. El resumen debe ser realizado en español e inglés.

**Palabras clave:** Debajo del resumen se debe incluir de 3 a 10 palabras clave para ayudar a su indexación. (En español e inglés). Usar los términos de la lista de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) de BIREME (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), si no hay un término adecuado en esa lista, usar un término común.

**Introducción:** Establecer el propósito del artículo y resumir la justificación del estudio u observación.

**Métodos:** Describir claramente como se seleccionaron los sujetos de investigación, sus características, el

cómo y por qué se realizó el estudio en una manera particular. Como se colectaron los datos. Identificar los métodos, aparatos y procedimientos. Identificar y describir brevemente los métodos estadísticos.

**Resultados:** Presentarlos en una secuencia lógica en el texto, cuadros e ilustraciones.

**Discusión:** Enfatizar los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones subsiguientes; implicaciones de sus hallazgos y limitaciones. Relacionar sus conclusiones con otros trabajos y con los objetivos del estudio.

**Agradecimientos:** Enumerar todos los colaboradores que no llenen los criterios de autoría.

**Referencias:** De acuerdo con las normas del ICMJE (febrero 2006).

Las referencias bibliográficas deben citarse en el texto, entre paréntesis y en números arábigos sucesivos. Numere los primeros seis autores seguidos de et al. No deben utilizarse más de 60 referencias para los artículos originales, más de 40 referencias para los artículos de revisión, más de 30 referencias para los casos clínicos y comunicaciones breves, más de 5 referencias para las cartas al editor.

**Artículos en revistas:**

Nass de Ledo I, Marcano D, Quintero AR. Tumores del antro maxilar. Resultados con radioterapia. Rev Venez Oncol. 2000;12(1):9-18.

**Libros y monografías:**

Veronesi U. Cirugía oncológica. 1ª edición. Buenos Aires (Argentina): Editorial Médica Panamericana S.A.; 1991.

**Capítulo de un libro:**

Bernardello ET, Margossian J, Otero D, Müller G, Bustos J. El modelo de Gail. Hipótesis de riesgo y prevención. En: Hernández G, Bernardello ET, Pinotti JA, Barros AC, editores. Tratamiento Conservador en cáncer de mama. 1ª edición. Caracas: McGraw-Hill Interamericana de Venezuela S.A.; 2001. p. 18-24.

**Unidades:** Se usa el Sistema Internacional (SI) de unidades de medida para las unidades y abreviaturas de unidades. Ejemplos: s para segundo, min para minuto, h para hora, L para litro, m para metro. [www.oncology.org.ve]

**Abreviaturas:** Deben evitarse las abreviaturas o usarse lo menos posible. Si se van a usar, deben ser definidas cuando se mencionen por primera vez. No deben aparecer abreviaturas en el título, y si fuera posible, tampoco en el resumen.

---

La Revista Venezolana de Oncología se publica, sobre papel libre de ácido, en forma trimestral en la Editorial Ateproca C.A., en Caracas, Venezuela. La Revista es arbitrada, por lo que los manuscritos enviados, serán revisados por especialistas independientes del Comité Editorial antes de ser publicados. Los manuscritos enviados no serán devueltos. Se les notificará, en forma oportuna, si han sido aceptados para su publicación.

En caso de que el manuscrito fuese publicado por otra revista nacional o internacional, el Comité Editorial notificará a la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME), quien tiene previsto como sanción la no publicación de futuros artículos del autor involucrado.

Envíe sus manuscritos a la siguiente dirección:

Revista Venezolana de Oncología

Torre del Colegio, piso 2, Of. C-2,

Av. José María Vargas, Santa Fe Norte,

Caracas 1080, Venezuela.

Tel.: (212) 979-8635 - Fax: (212) 976-4941 - e-mail: svoncologia@cantv.net

## INICIO DEL VOLUMEN 27

INGRID NASS DE LEDO

EDITORA

En el año de 1989, nace nuestra revista en sustitución de Acta Oncológica Venezolana, publicamos cuatro números por año y cada dos un suplemento especial dedicado a nuestro magno evento científico: “El Congreso Venezolano de Oncología”. En el 2015 iniciamos el volumen 27 ya publicamos el número 1 y comenzamos el número 2 correspondiente al segundo trimestre (abril a junio).

A menudo nos referimos con admiración a revistas biomédicas internacionales, con trayectorias impresionantes, que superan los cincuenta años de salir a la luz pública ininterrumpidamente y usualmente el factor común en esas revistas, es que son editadas en países desarrollados. La razón para ligar esa calidad con estos países, posiblemente es solo económica.

La situación actual por la que atraviesa nuestro país, nos ha llevado a sustituir el papel por la presencia en la Web, con libre acceso a la información, una página oficial amigable que se actualiza con el acelerado crecimiento de la

tecnología y una mayor presencia en las redes sociales con una clara visión de renovación constante, en estos primeros 27 años nos hemos ganado un lugar en las publicaciones periódicas.

La tarea no ha sido fácil, hemos permanecido en los índices bibliográficos como LILACS, LATINDEX, IMBIOBED, LIVECS gracias al trabajo silencioso pero efectivo de nuestro cuerpo editorial.

La inclusión progresiva de trabajos de otros países ha hecho de nuestro órgano divulgativo oficial un elemento aglutinante de extrema importancia al estar incluida en bases de datos multinacionales, otorgándosele credenciales reconocidas a los autores por la publicación de sus trabajos científicos.

Permanecer en el tiempo y al día ha sido trabajo de todos, nos corresponde formar una generación de relevo que lleve con responsabilidad seriedad y le tenga cariño a nuestra revista, es por ello que te pido amigo y consecuente lector que si estás motivado al mundo editorial te comuniquemos con nosotros, escribir y publicar es una hermosa tarea que siempre deja algo; recuerda que lo que no se publica no existe.

## VIRUS HERPES SIMPLE EN MUESTRAS DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO POSITIVAS PARA VPH

ZORAYA DE GUGLIELMO, DAYAHINDARA VEITÍA, MAIRA ÁVILA, ANDREÍNA FERNANDES, JUAN F LIUZZI, MARÍA CORRENTI, SAÚL SISO, MARIBEL DA CUNHA

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA-MPPS, HOSPITAL ONCOLÓGICO PADRE MACHADO, CARACAS, VENEZUELA

### RESUMEN

**OBJETIVO:** El virus de papiloma humano es el agente etiológico del cáncer de cuello uterino y también se ha relacionado como factor de riesgo en el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello; este tipo de cáncer también se ha asociado con virus Epstein Barr y con virus herpes simple. Con este último, los resultados son controversiales, especialmente en estudios basados en biología molecular. La evidencia más fuerte que sugiere al virus herpes simple como factor o cofactor de riesgo en cáncer de cabeza y cuello se ha obtenido en estudios serológicos. **MÉTODO:** En el presente estudio se evaluó la presencia, mediante PCR, del VHS 1 y VHS 2 en 45 muestras de cáncer de cabeza y cuello que previamente resultaron positivas en la detección de VPH. **RESULTADOS:** Se obtuvo un 37,7 % y 26,6 % de positividad para VHS 1 y VHS 2, respectivamente. **CONCLUSIONES:** Aunque no se encontró relación entre la infección por este virus con otros factores de riesgo en cuanto a características particulares de la patología, su presencia en alto porcentaje de las muestras apoya los resultados registrados en otros estudios moleculares y serológicos que sugieren al virus herpes simple como factor o cofactor de riesgo de esta malignidad.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, cabeza, cuello, VHS, PCR.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** The human papilloma virus is the etiologic agent of the cervical cancer and has been linked as a risk factor in the development of the head and neck cancer. This malignancy has also been associated with Epstein Barr virus and the herpes simplex virus. With the herpes simplex virus, the results are controversial, especially in the studies based on molecular biology. The strongest evidence suggesting that herpes simplex virus as a risk factor or cofactor in the development of head and neck cancer and was obtained in the serological studies. **METHOD:** This study evaluated the presence, by PCR, of HSV 1 and HSV 2 in 45 samples of head and neck cancer who previously tested positive for the detection of HPV. **RESULTS:** We obtained 37.7 % and 26.6 % of the samples were positive for HSV 1 and HSV 2, respectively. **CONCLUSION:** Although no relationship was found between the infection with this virus and the other risk factors in terms of characteristics of the disease, its presence in a high percentage of the samples support the results reported in other molecular and serological studies, which suggest the herpes simplex virus as a risk factor or cofactor in the development of this malignancy.

**KEY WORDS:** Cancer, head, neck, HSV, PCR

---

Recibido: 13/07/2014 Revisado: 15/11/2014

Aceptado para publicación: 18/12/2014

Correspondencia: Dra. Zoraya de Guglielmo. Instituto de Oncología y Hematología (MPPS), Caracas, Venezuela.

E-mail: zdegugli@gmail.com

---

## INTRODUCCIÓN

**D**esde hace varios años se ha estudiado el papel de virus y bacterias en el desarrollo de procesos cancerígenos. En general, los virus pueden favorecer la carcinogénesis al inducir inmunosupresión o modificar el genoma de la célula huésped y el patrón de expresión de proteínas y/o micro ARNs (miARN) involucrados en mecanismos de reparación del ADN, regulación del ciclo celular y apoptosis<sup>(1,2)</sup>.

Actualmente es bien conocida la actuación del virus de papiloma humano (VPH) como agente etiológico del cáncer de cuello uterino y también se le ha relacionado como factor de riesgo en el desarrollo de carcinomas epidermoide de cabeza y cuello<sup>(3,4)</sup>. Por su parte, Veitía y col., en un trabajo con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello detectaron este virus en el 40 % de las muestras evaluadas, siendo el tipo 11 (de bajo riesgo oncogénico) el más frecuente, correspondiendo al 58 % de los casos positivos<sup>(5)</sup>.

El cáncer de cabeza y cuello (CCC), especialmente carcinoma nasofaríngeo, carcinoma epidermoide de amígdala y carcinoma supraglótico, también se ha asociado con el virus Epstein Barr<sup>(2,6)</sup> y con el virus herpes simple (VHS). Con este último, los resultados son controversiales, principalmente en aquellos estudios donde se ha detectado el virus mediante biología molecular<sup>(7)</sup>. La evidencia más fuerte que sugiere al VHS como factor o cofactor de riesgo en el CCC se ha obtenido en estudios serológicos, en los cuales se ha reportado un mayor riesgo para el desarrollo de este cáncer en pacientes con los títulos más altos de anticuerpos anti IgG contra VHS<sup>(2,8)</sup>. Incluso, se han evaluado los niveles de anticuerpo contra un péptido mutagénico del VHS en pacientes con CCC, resaltando el papel de este péptido en la carcinogénesis<sup>(9)</sup>.

Los mecanismos mediante los cuales este virus de ADN de doble cadena pudiera inducir o favorecer el desarrollo de malignidad no están totalmente claros. Sin embargo, la persistencia del virus en la cavidad oral y su capacidad de modificar la síntesis y reparación del ADN del hospedador durante reactivaciones de la infección sugiere que puede contribuir al desarrollo de carcinogénesis<sup>(2)</sup>.

En el presente estudio se evaluó la presencia, mediante PCR, del VHS 1 y el VHS 2 en muestras de CCC que previamente resultaron positivas en la detección de VPH.

## MÉTODO

**Material biológico:** las muestras en estudio correspondieron a 45 ADN de biopsias de pacientes con CCC que previamente fueron evaluadas para la detección y tipificación de VPH, resultando positivas para este virus<sup>(5)</sup>. Las biopsias provenían de tumores en distintas localizaciones anatómicas que incluían orofaringe, laringe, cavidad oral, seno paranasal, amígdala y fosa nasal. El 100 % de los pacientes presentaba hábitos tabáquicos y/o de alcohol.

**Detección del VHS:** para la detección de secuencias genómicas del VHS1 y el VHS2 se utilizaron los *kits* comerciales “*HSV type I DNA pol Primer Set Kit*” y “*HSV type II DNA polymerase Primer Set Kit*” de Maxim Biotech<sup>®</sup>, siguiendo las indicaciones de la casa comercial. En ambos procedimientos se obtiene un producto de 101 pb para los casos positivos. Los productos amplificados fueron visualizados mediante electroforesis en gel de agarosa al 2 %, *buffer* TBE 1X, tinción con bromuro de etidio, y registrados mediante *ChemiDoc XRS+ (BIORAD)*<sup>®</sup>.

**Pruebas estadísticas:** se aplicó el test exacto de Fisher con un intervalo de confianza del 95 % para evaluar la asociación entre el grado y el estadio del tumor, la progresión de la enfermedad,

consumo de alcohol, exposición al tabaco, sobrevida, edad, género, localización y número de tumores con la presencia de VHS.

## RESULTADOS

Los resultados obtenidos se muestran en el Cuadro 1. Se observa que 17/45 muestras (37,7 %) fueron positivas para VHS1 y 12/45 muestras (26,6 %) resultaron positivas para VHS2; 5 muestras (11,1 %) presentaron secuencias de ambos tipos virales.

La Figura 1 corresponde a los resultados de la electroforesis en gel de agarosa para VHS1, donde se observa la banda esperada de 101 pb en un grupo de muestras positivas y en el control positivo presente en el *kit*. Este producto no se observó en el control negativo (realizado con agua destilada y mezcla de reacción). Igualmente, para el VHS 2 se obtuvo la banda esperada de 101 pb (Figura 2). Cabe mencionar que aunque los productos de amplificación para ambos tipos de VHS tenían el mismo tamaño, los primeros usados en cada caso presentan secuencias diferentes, tal como lo señala el fabricante de los *kits*.

En cuanto a la relación entre la presencia del VHS con la ubicación, el grado y el estadio del tumor, número de tumores, la progresión de la enfermedad, consumo de alcohol, exposición al

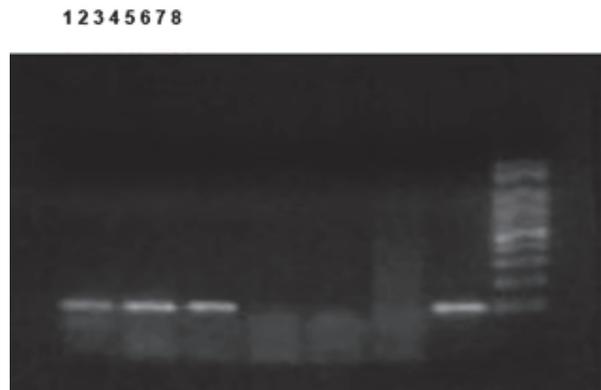


Figura 1. Detección del virus herpes 1 mediante PCR. **1-5:** Muestras en estudio. **6:** Control negativo. **7:** Control positivo. **8:** Marcador de peso molecular (100 pb). Los carriles 1, 2 y 3 corresponden a muestras positivas donde se observa la banda de aproximadamente 100 pb, al igual que en el control positivo (carril 7). Los carriles 4 y 5 corresponden a muestras negativas.

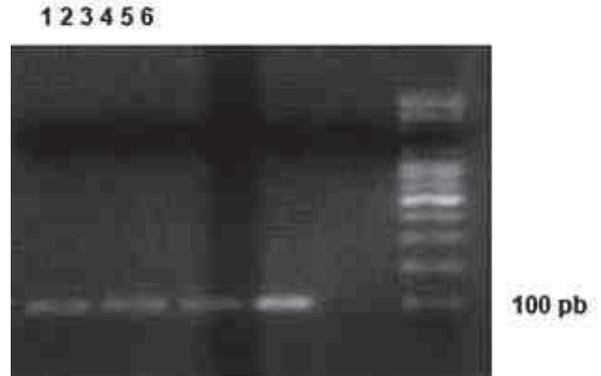


Figura 2. Detección del virus herpes 2 mediante PCR. **1-3:** Muestras en estudio que resultaron positivas; **4:** Control positivo donde se observa la banda de 101 pb; **5:** Control negativo; **6:** Marcador de peso molecular (100 pb).

**Cuadro 1.** Resultados de la detección de VHS1 y 2 en las muestras en estudio

Detección VHS 1		Detección de VHS 2	
Nº muestras positivas	Nº muestras negativas	Nº muestras positivas	Nº muestras negativas
17/45 (37,7 %)	28/45 (62,2 %)	12/45 (26,6 %)	33/45 (73,3 %)

tabaco, sobrevida, edad y género no se encontró asociación significativa,  $P > 0,05$  (datos no mostrados).

## DISCUSIÓN

El CCC de células escamosas es el sexto cáncer más común en el mundo, presentándose en distintos sitios del tracto aerodigestivo superior<sup>(1)</sup>. Se ha establecido que los principales factores de riesgo para el desarrollo de este cáncer son el alcohol y el tabaco, los cuales pueden actuar independiente o sinérgicamente. En cuanto a su asociación con microorganismos, se considera la infección por VPH como un factor de riesgo independiente y se ha sugerido la posible actuación de otros virus (Epstein Barr y VHS), como cofactores de la infección por VPH o factores independientes<sup>(10)</sup>.

Dada la frecuencia de ocurrencia de esta malignidad alrededor del mundo, es importante avanzar en los conocimientos sobre la etiología y las bases moleculares que contribuyan con el diagnóstico temprano y preciso, así como con la prevención y establecimiento de tratamientos más efectivos.

Son pocos los trabajos sobre detección de VHS en CCC mediante métodos moleculares, reportándose resultados positivos en algunos casos y negativos en otros, lo que ha llevado a controversias en cuanto al posible papel como factor o cofactor de riesgo del virus en el desarrollo y/o progresión de esta malignidad. Sin embargo, ha sido destacada la influencia del VHS especialmente en el carcinoma de células escamosas de orofaringe, en combinación con otros factores de riesgo tanto físicos (tabaco y alcohol) como biológicos (VPH). Así, algunos estudios se han basado en el potencial mutagénico del VHS, a partir del cual este virus pudiera modificar el ADN de la célula hospedadora y/o potenciar el efecto del VPH y de carcinógenos químicos en el surgimiento y progresión del cáncer<sup>(11,12)</sup>.

Los mecanismos propuestos sugieren sinergia entre el VHS y nitrosaminas presentes en el tabaco, de manera que la exposición a dichos

compuestos químicos previamente a la infección viral incrementa el riesgo de desarrollar CCC<sup>(13)</sup>. Además, la coinfección con el VHS pudiera actuar sobre la forma episomal del VPH e inducir su integración dentro de la célula huésped, como sugirieron los autores de un estudio en el que se evaluaron pacientes con papilomatosis laríngea y se observó una evolución más agresiva de la malignidad en los casos que presentaban coinfección con VHS<sup>(12)</sup>. De esta manera, el VHS pudiera estar implicado por distintas vías en los mecanismos por los cuales la combinación de agentes químicos y biológicos afecta la transformación maligna<sup>(14)</sup>.

A nivel genético, es bien conocido a través de estudios citogenéticos que la carcinogénesis de células escamosas en la mucosa de cabeza y cuello involucra la acumulación progresiva de anomalías genéticas en secuencias que regulan la progresión del ciclo celular, rutas de señalización mitogénicas y de diferenciación, angiogénesis y muerte celular, en un proceso llamado carcinogénesis de múltiples pasos que incluye deleciones, duplicaciones, translocaciones y re-arreglos de segmentos cromosómicos; otro mecanismo de cambios somáticos heredables en la expresión genética que no involucra la alteración directa de la secuencia del ADN se basa en modificaciones epigenéticas, especialmente la hipermetilación de ciertas regiones promotoras<sup>(15)</sup>. En dichos procesos pudiera participar el potencial mutagénico viral.

La dificultad para detectar el VHS mediante métodos moleculares, así como la variabilidad o disparidad de los resultados obtenidos por distintos investigadores, pudieran explicarse en diferencias en cuanto a la sensibilidad de los procedimientos utilizados y a las características de la muestra biológica, incluyendo secuencias de primers, características de la PCR, sondas utilizadas en protocolos de hibridación, tipo de lesión, estadio de la enfermedad y carga viral de las muestras analizadas. En este orden de

ideas, López y col.,<sup>(7)</sup> no lograron la detección de VHS mediante PCR en muestras de CCC, al contrario de Cox y col.<sup>(16)</sup>, quienes mediante hibridación por *Southern Blot* detectaron secuencias genómicas de VHS 1 y VPH tipo 16 en biopsias de mucosa oral con patología maligna (12,5 %) y potencialmente maligna (50 %); sus resultados sugieren que VHS pudiera ser encontrado con mayor frecuencia en lesiones potencialmente malignas que en carcinomas y que la sinergia entre VHS y VPH puede ser un evento temprano en el desarrollo de cáncer oral. En este sentido, se ha señalado que la presencia o ausencia del ADN determinada por métodos moleculares como la PCR no refleja exposiciones pasadas (solo exposiciones presentes) y para la carcinogénesis, justamente las infecciones virales pasadas pudieran ser más importantes <sup>(17)</sup>.

En este estudio se evaluó la presencia del VHS 1 y el VHS 2 en 45 muestras de CCC que previamente resultaron positivas para VPH, detectándose los virus en 37,7 % y 26,6 % de las muestras, respectivamente. A pesar de no haberse encontrado relación estadísticamente significativa entre la presencia del VHS con otros factores de riesgo o condiciones particulares de la patología (número de tumores, progresión, supervivencia, etc.), el porcentaje viral detectado es considerable y no debe descartarse la posibilidad de su participación en el desarrollo o evolución de la carcinogénesis. Similarmente, Parker y col.<sup>(18)</sup>, en un estudio basado en pruebas serológicas, lograron detectar anticuerpos anti VHS1 y VHS2 en muestras de pacientes con cáncer de cabeza cuello que también presentaron anticuerpos frente a VPH tipo 16; los resultados obtenidos por estos investigadores sugieren que la seropositividad para VHS1 y VHS2, aunque no pudo ser considerada como factor independiente, pudiera modificar el riesgo asociado al CCC en combinación con otros factores como el tabaco, el alcohol o la infección por VPH. Larsson y col. <sup>(8)</sup>, en un estudio que combinó

hibridación por *Western Blot* para evaluar la reactividad contra una proteína herpética (ICP-4) y la detección de anticuerpos IgG contra VHS, encontraron una reactividad considerablemente mayor en la hibridación, así como mayor título de anticuerpos anti IgG para pacientes con CCC (80 %) en comparación al grupo control (50 %); estos investigadores también sugieren que la exposición prolongada al VHS pudiera incrementar el riesgo a desarrollar cáncer de cabeza y cuello.

Como se mencionó, todas las muestras evaluadas en este estudio eran positivas para VPH, lo que imposibilita relacionar la presencia de los dos virus en la patología. Sería recomendable realizar la detección del VHS en muestras negativas para VPH y estudiar la expresión de marcadores oncogénicos, así como el patrón de expresión de miARNs y variaciones en las secuencias de genes que incrementan la susceptibilidad al CCC (ADPRT, APEI, NER/BER, ERCC1, XPD) para hacer comparaciones entre las muestras que resultaron positivas y negativas en la detección de VHS, con miras a lograr una mayor o mejor comprensión de los procesos subyacentes en el desarrollo y evolución de esta malignidad y del efecto que produce en los mismos la infección o coinfección por VHS <sup>(19)</sup>. Este conocimiento es clave en el hallazgo de nuevos blancos para tratamientos y terapias, así como en la identificación de genes y rutas moleculares específicas que son alteradas en un tumor en particular.

En este estudio se obtuvo mediante PCR un porcentaje considerable de muestras de CCC positivas para VHS. Aunque no se encontró relación entre la infección por este virus con otros factores de riesgo en cuanto a características particulares de la patología, su detección apoya los resultados registrados en otros estudios moleculares y serológicos que sugieren al VHS como factor o cofactor de riesgo de esta malignidad.

**Financiamiento:** FONACIT, proyecto PG2005000408

## REFERENCIAS

1. Avissar M, McClean M, Kelsey K, Marsit C. Micro RNA expression in head and neck cancer associates with alcohol consumption and survival. *Carcinogenesis*. 2009;30(12):2059-2063.
2. Starr J, Daling J, Fitzgibbons D, Madeleine M, Ashley R, Galloway D, et al. Serologic evidence of herpes simplex virus infection and oropharyngeal cancer risk. *Cancer Res*. 2001;61(23):8459-8464.
3. Alvarez I, Lazo P, Ramos S, Rodrigo J, Nunez F, Suarez C. Using polymerase chain reaction to human papillomavirus in oral and pharyngolaryngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol*. 1997;18(6):375-381.
4. Mork J, Lien A, Glatte E, Hallmans G, Jellum E, Koskela P, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2001;344(15):1125-1131.
5. Veitía D, De Guglielmo Z, Ávila M, Liuzzi J, Correnti M. Detección de VPH y expresión de p53 en carcinoma de cabeza y cuello. *Rev Venez Oncol*. 2009;21(3):123-131.
6. Laane C, Murr A, Mhatre A, Jones K, Lalwani A. Role of Epstein Barr virus and cytomegalovirus in the etiology of benign parotid tumors. *Head Neck*. 2002;24(5):443-450.
7. López A, Llorente J, Melón S, García J, García D, Suárez C. Detección del virus herpes simple y del virus epstein barr en carcinomas de células escamosas de vías aerodigestivas superiores. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2003;54:506-511.
8. Larsson P, Edstrom S, Westin T, Nordkvist A, Hirsh J, Vahlne A. Reactivity against herpes simplex virus in patients with head and neck cancer. *Int J Cancer*. 1991;49(1):14-18.
9. Das C, Schantz S, Shillitoe E. Antibody to mutagenic peptide of herpes simplex virus in young adult patients with cancer of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993;75(5):610-614.
10. Raggin C, Modugno F, Gollin S. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: A focus on human papillomavirus. *J Dent Res*. 2007;86(2):104-114.
11. Park N, Li S, Xie J, Cherrick H. In vitro and animal's studies of the role of viruses in oral carcinogenesis. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1992;28B:145-152.
12. Hara Y, Kimoto T, Okuno D, Minekawa Y. Effect of Herpes Simplex Virus on the DNA of Human Papillomavirus 18. *J Med Virol*. 1997;53(1):4-12.
13. Park N, Dokko H, Li S, Cherrick H. Synergism of herpes simplex virus and tobacco-specific N-nitrosamines in cell transformation. *J Oral Maxillofac Surg*. 1991;49(3):276-281.
14. Rubbin J, Tweardy D. Elevated levels of transforming growth factor  $\alpha$  and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Res*. 1993;53(15):3579-3584.
15. Stadler M, Patel M, Couch M, Hayes D. Molecular biology of head and neck cancer: Risk and pathways. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008;22(6):1099-1124.
16. Cox M, Maitland N, Scully C. Human herpes simples-1 and papillomavirus type 16 homologous DNA sequences in normal, potentially malignant and malignant oral mucosa. *Eur J Cancer Oral Oncol*. 1993;29B(3):215-219.
17. Korodi Z, Dillner J, Jellum E, Lumme S, Hallmans G, Thoresen S, et al. Papillomavirus 16, 18 and 33 infections and risk of prostate cancer: A Nordic nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(12):2952-2955.
18. Parker T, Smith E, Ritchie J, Haugen T, Vonka V, Turek L, et al. Head and neck cancer associated with herpes simplex virus 1 and 2 and other risk factors. *Oral Oncol*. 2006;42(3):288-296.
19. Li C, Hu Z, Lu J, Liu Z, Wang L, El-Naggar A, et al. Genetic polymorphisms in DNA base-excision repair genes ADPRT, XRCC1 and APE1 and the risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2007;110(4):867-875.

## EXPERIENCIA EN LINFADENECTOMÍA INGUINAL VIDEO ENDOSCÓPICA EN CÁNCER DE PENE. SERVICIO HOSPITALARIO ONCOLÓGICO DEL SEGURO SOCIAL

ELLIECER PAYARES M, JAIRO BASCETTA, LUIS ALEMÁN, DANIEL LÓPEZ, HERMES PÉREZ, RAFAEL BARRIOS

SERVICIOS ONCOLÓGICOS HOSPITALARIOS (IVSS), CARACAS, VENEZUELA

TRABAJO GANADOR PREMIO DR. ALEJANDRO CALVO LAIRET. 2014

### RESUMEN

**OBJETIVO:** El carcinoma epidermoide constituye más de 95 % de los casos de cáncer de pene. La linfadenectomía tiene un papel importante en el tratamiento, siendo curativa en 75 % de los casos con uno a dos ganglios invadidos. La linfadenectomía es un procedimiento con alta morbilidad es por esto que las nuevas técnicas video endoscópicas buscan disminuirla, con los mismos resultados oncológicos. Recientemente se ha descrito el acceso endoscópico, comunicando un menor índice de complicaciones con obtención de similar número de ganglios. Presentamos nuestra experiencia con dicho abordaje en 4 pacientes con linfadenectomías inguinales endoscópicas realizadas en el Servicio Oncológico Hospitalario del Seguro Social Caracas, Venezuela. **MÉTODO:** Estudio retrospectivo, descriptivo de corte transversal. **RESULTADOS:** El promedio de edad de los pacientes fue 56,25 años, el tiempo quirúrgico promedio de linfadenectomía fue de 122,5 minutos, se evidencia un estatus ganglionar confirmado por biopsia de la pieza quirúrgica negativo para malignidad, promedio de disección de 12 ganglios, el mayor tiempo de seguimiento de 34 meses sin evidencia de enfermedad ni tomográficamente ni clínicamente. El tiempo promedio del retiro del drenaje fue de 10,25 días y un promedio de estancia hospitalaria de 6,2 días. **CONCLUSIONES:** La linfadenectomía inguinal video endoscópica es una técnica segura y factible en pacientes con carcinoma epidermoide invasor de pene con ganglios palpables o no palpables. Los casos reportados sugieren que esta técnica puede disminuir la morbilidad posoperatoria sin comprometer el control oncológico.

**PALABRAS CLAVE:** Video, endoscopia, linfadenectomía, carcinoma, epidermoide, disección, ganglios.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** The squamous cell carcinoma is more than 95 % of cases of the penile cancer. Should is properly stage the primary tumor and the regional lymph nodes to provide an appropriate treatment. Lymphadenectomy has an important role in treatment, being curative in 75 % of cases with one to two nodes invaded. Lymphadenectomy is a procedure with high morbidity for this reason the new video endoscopic techniques seek decrease with the same oncological results. Recently described endoscopic access is reporting a lower rate of complications with obtaining similar number of nodes. We present our experience with this approach in 4 patients with endoscopic inguinal lymphadenectomy performed at the Oncology Hospital Service Social Security Caracas, Venezuela. **METHOD:** A retrospective cross sectional descriptive study. **RESULTS:** The mean age of the patients was 56.25 years, the average lymphadenectomy surgical time was in 122.5 minutes, a status confirmed by lymph node biopsy negative for the malignancy surgical specimen, the average 12 lymph dissection evidenced, the longer follow-up of 34 months without evidence of disease or tomographic or clinically. The average time of drain removal was 10.25 days and the average hospital stay of 6.2 days. **CONCLUSIONS:** The video endoscopic inguinal lymphadenectomy is a safe and feasible technique in patients with invasive squamous cell carcinoma of the penis with palpable or not palpable nodes. These cases reports suggest that this technique can reduce postoperative morbidity without compromising oncological control.

**KEY WORDS:** Video, endoscopy, lymphadenectomy, carcinoma squamous cell, dissection, lymph.

---

Recibido: 12/08/2014 Revisado: 26/12/2014

Aceptado para publicación: 29/p1/015

Correspondencia: Dr. Eliecer Payares. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Urbanización Los

---

Castaños, Calle Alejandro Calvo Lairer, Planta Baja, El Cementerio, Caracas, Venezuela. Teléfono: 04244596033 Email: eliecer\_payares@hotmail.com

---

## INTRODUCCIÓN

**E**n los países de occidente el carcinoma epidermoide de pene es una enfermedad rara, con una incidencia de <1 por 100 000 hombres en Europa y Norteamérica y representa de 0,4 % a 0,6 % de todas las neoplasias. Sin embargo, esta incidencia se eleva cuando hablamos de países menos desarrollados como es el caso de los de Sur América. El carcinoma epidermoide constituye más de 95 % de los casos de cáncer de pene. Se debe estadificar correctamente el tumor primario y los ganglios linfáticos regionales para ofrecer el tratamiento más apropiado. En algunas series pequeñas se ha demostrado que el examen físico proporciona información más confiable que el ultrasonido (US) para juzgar la infiltración de la lesión primaria al cuerpo cavernoso aunque la estadificación definitiva de la misma es la valoración histopatológica<sup>(1-4)</sup>.

El drenaje linfático primario en cáncer de pene es hacia los ganglios inguinales. Se ha señalado que la diseminación linfática se relaciona con el grado tumoral, etapa local de la enfermedad y el tipo histológico del tumor. La presencia y extensión de las metástasis linfáticas es el factor pronóstico más importante, localizándose en 28 % a 64 % de los enfermos al momento del diagnóstico, aunque se confirman en 47 % a 85 % de los casos; sin embargo, 25 % tendrán metástasis sin ganglios palpables<sup>(5)</sup>.

Debido a que la sobrevida a cinco años de 65 % a 75 % se reduce a menos de 50 % en presencia de invasión ganglionar, la linfadenectomía tiene un papel muy importante en el tratamiento, siendo curativa en 75 % de los casos con uno a dos ganglios invadidos y en 20 % con invasión pélvica, por lo que la linfadenectomía ilio-inguinal bilateral es el tratamiento más efectivo para erradicar las metástasis ganglionares<sup>(4-6)</sup>.

La linfadenectomía es un procedimiento

con alta morbilidad es por esto que las nuevas técnicas video endoscópicas buscan disminuir la misma con los mismos resultados oncológicos. Recientemente se ha descrito el acceso endoscópico, comunicando un menor índice de complicaciones con obtención de similar número de ganglios, y aunque en series más cortas y de menor seguimiento, con seguridad oncológica similar al acceso convencional<sup>(7)</sup>.

Presentamos nuestra experiencia con dicho abordaje en 4 pacientes con 4 linfadenectomías inguinales endoscópicas realizadas en el Servicio Oncológico Hospitalario del Seguro Social Caracas, Venezuela.

## MÉTODO

Estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, de los pacientes a los cuales se le practicó linfadenectomía inguinal video endoscópica por cáncer de pene, realizadas en el Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS, antiguo Hospital Oncológico Padre Machado.

## DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA

Inicialmente se colocó al paciente en posición de decúbito supino con abducción del muslo, marcando las zonas de disección de Deseler con objetivo principal las zonas I, IV y V. Se procedió a realizar la primera incisión de 1 cm a 2 cm distales del vértice inferior del triángulo femoral elaborando un plano de disección a nivel de la fascia de Scarpa colocando un trocar de 10 mm por el cual se insufló CO<sup>2</sup> a 15 mmHg. La segunda y tercera incisión se realizaron a 5 cm en sentido proximal medial y lateral a la primera incisión triangulando, se colocaron en estas trocates de 10 mm. La linfadenectomía radical inguinal video endoscópica se realizó con los mismos principios de la técnica abierta respetando los límites anatómicos: músculo

aductor largo medialmente, el músculo sartorio lateralmente y el ligamento inguinal por arriba los cuales se visualizaron adecuadamente. La disección de las zonas de Deseler I, IV y V se iniciaron de manera retrógrada con *Harmonic* previa localización de la vena safena iniciando la misma en el vértice del triángulo femoral hacia la fosa oval, donde a la vena safena se le colocó un *clamp* proximal, distal y se seccionó. Se procedió a la extracción de los grupos ganglionares y se verificó de hemostasia. Se logró observar los límites quirúrgicos y los lechos ganglionares vacíos. Se colocó drenaje cerrado tipo Portovac  $\frac{1}{4}$  (Figura 1-5).



Figura 1. Límites de la linfadenectomía.

## RESULTADOS

El promedio o media de edad de los pacientes fue 56,25 años, todos acudieron en estadio I, el tiempo quirúrgico promedio de linfadenectomía fue de 122,5 min siendo de 280 min en el caso que se realizó linfadenectomía bilateral en un solo tiempo quirúrgico. Las características clínicas de



Figura 2 . Colocación de trócares de 11 mm 5 mm y 5 mm.



Figura 3. Visión lente óptico 0 grados.



Figura 4. Extracción de pieza quirúrgica.



Figura 5. Pieza quirúrgica.

los pacientes están reflejadas en el Cuadro 1. Hay que destacar que en 3 de los 4 casos realizados se llevó a cabo la linfadenectomía bilateral en 2 tiempos quirúrgicos esto tomando en cuenta la edad del paciente así como patologías y factores de riesgos asociados por lo que se propone no someter a tiempos quirúrgicos prolongados al paciente a fin de evitar complicaciones mayores. En el caso de un paciente de 77 años de edad se realizó en primer tiempo quirúrgico linfadenectomía inguinal abierta debido a limitaciones técnicas para el momento del ingreso del paciente, sin embargo, al cabo de 2 meses se completa el procedimiento realizándose linfadenectomía izquierda vía endoscópica.

**Cuadro 1.** Características clínicas

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad	46	77	55	47
Estadio	pT1N0M0	pTisNoMo	pt1N0M0	pt1nomo
Tiempo Qx	170 min Der/ 110 min Izq	90 min Lap/ 50 min Abta	110 min Izq/ 110min Der	120 min Der/ 110 min Izq
Estatus ganglionar	Negativos	Negativos	DII: negativo / DID: negativo	Negativos
Número ganglios disecados	15 Ganglios Disecados DID: 11/ DII:4	DII: 11 Ganglios Disecados/ DID:19 Abta	DII:8 Ganglios/ DID:14 Ganglios	DII:14 ganglios/ DID:13 ganglios
SLE	24 meses	34 meses	24 meses	10 meses
Complicación	Ninguna	ISQ	No	Linforragia
Tratamiento primario de pene	Falectomía total	Falectomía parcial	Falectomía parcial	Falectomía parcial
Bilateral unilateral	Bilateral lap	LII Lap/ LID Abta	Bilateral lap	Bilateral
Intervalo entre tratamiento primario y Linfadenectomía	3 meses	5 meses	3 meses	2 meses
retiro del drenaje	8 días	12 días	7 días	14 días
Procedimiento fue realizado en:	Un solo tiempo	2 tiempos Qx	2 tiempos Qx	2 tiempos Qx
Tiempo estancia hospitalaria	4	14	2	5

Para el momento de la revisión de historias se evidencia un estatus ganglionar confirmado por biopsia de la pieza quirúrgica negativo para malignidad en los 4 casos realizados, asimismo, obteniendo el mayor número de ganglios vía endoscópica disecados de 15 ganglios con un promedio de disección de 12 ganglios y rango entre 4 y 15. Se observó una diferencia en el caso en el cual se realizó linfadenectomía derecha por técnica convencional y en el mismo paciente disección inguinal izquierda video endoscópica de 19 ganglios y 11 ganglios respectivamente.

Al analizar la sobrevida libre de enfermedad todos los pacientes aún se encuentran en control y seguimiento en nuestro centro con mayor tiempo de seguimiento de 34 meses sin evidencia de enfermedad ni tomográfica ni clínica.

Se presentaron 50 % de complicaciones, todas menores clasificándolas como infección del sitio quirúrgico, realizándose cultivo y antibiograma de secreción que reporta positivo para *Pseudomona aeruginosa* y *Echerichia coli* sensible a ertapenem. Como segunda complicación se presentó linforragia la cual se manejó de forma ambulatoria y en 14 días se retiró drenaje portovac 1/4.

El tratamiento inicial quirúrgico realizado predominante fue falectomía parcial en 3 de los 4 casos representando el 75 %, la falectomía total realizada fue por la extensión de la lesión así como la localización hacia la base del pene.

A todos los pacientes 100 % de la muestra se les completó la linfadenectomía bilateral, incluyendo 1 paciente al que se le realizó en el mismo tiempo quirúrgico, con un intervalo mayor de 5 meses entre el primer procedimiento realizado y la segunda cirugía en la que se completa linfadenectomía bilateral y el intervalo menor de 3 meses.

El tiempo promedio del retiro del drenaje fue de 10,25 días, con el mayor tiempo para el retiro del dren de 14 días en el caso del paciente con complicación de linforragia, y el menor tiempo

para el retiro fue de 7 días.

Finalmente el promedio de estancia hospitalaria fue de 6,2 días, observándose que el paciente con infección del sitio quirúrgico permaneció durante 14 días por manejo de antibiótico-terapia vía endovenosa. La menor estancia hospitalaria le corresponde a 1 paciente sin complicaciones que permaneció durante 2 días egresando con manejo por consulta externa.

## DISCUSIÓN

El carcinoma epidermoide invasor de pene es una patología con pronóstico desfavorable en los casos metastásicos es por esto, que el manejo debe instalarse a la brevedad, siendo el tratamiento quirúrgico la piedra angular para la curación de pacientes con enfermedad localizada y con diseminación linfática local regional. El manejo quirúrgico es complejo, pero la linfadenectomía inguinal temprana permanece como parte integral del tratamiento porque mejora el pronóstico de los pacientes. Con una sobrevida a 5 años mayor a 60 %, aunque exista invasión a ganglios pélvicos lograremos la misma sobrevida en 20 % de los enfermos. Sin embargo, a pesar de que este es el manejo recomendado, no está exento de complicaciones, teniendo una morbilidad reportada entre 24 % a 87 % presentando infección, necrosis de los colgajos, dehiscencia de la herida, linfedema o linfocele e incluso una mortalidad relacionada al procedimiento de 1 % a 3 %. Recientemente Tobías Machado y col., describieron en pequeñas series la linfadenectomía inguinal video endoscópica derivada de la cirugía laparoscópica, desarrollada con el fin de disminuir la morbilidad relacionada con el procedimiento, manteniendo buenos resultados oncológicos <sup>(6)</sup>.

La media ideal de ganglios que se deben obtener en la linfadenectomía inguinal superficial es de 8 a 10 y en la linfadenectomía inguinal radical

10 a 11 siendo la suma de la linfadenectomía inguinal y pélvica 22 a 25 ganglios. En nuestro caso, el número de ganglios obtenidos en promedio 12 con un rango entre 4 y 15 y las únicas complicaciones fueron de infección del sitio quirúrgico y linforragia similar a lo reportado en la literatura <sup>(7-9)</sup>. Esta técnica tiene un riesgo menor de complicaciones cutáneas pero una mayor incidencia de linfocele (23 %) en comparación con el abordaje abierto. Su tasa global de complicaciones es de 23 %.

La linfadenectomía inguinal video endoscópica es una técnica segura y factible en pacientes con carcinoma epidermoide invasor de pene con ganglios palpables o no palpables. Los casos reportados sugieren que esta técnica puede disminuir la morbilidad posoperatoria sin comprometer el control oncológico. Sin embargo, parece ser que el número de ganglios obtenidos por este abordaje es menor en relación a la cirugía abierta por lo que se debe seleccionar cuidadosamente el paciente <sup>(8)</sup>.

Consideramos que es necesario realizar estudios con un mayor número de pacientes y con un seguimiento a largo plazo, sin embargo, es una técnica altamente reproducible de la que seguramente seguiremos obteniendo grandes beneficios. Es por esto que es importante ampliar la experiencia y reafirmar esta línea de investigación de la cual hasta la actualidad hay poca data a nivel nacional.

## REFERENCIAS

1. Barnholtz-Sloan JS, Maldonado JL, Pow-Sang J, Giuliano AR. Incidence trends in primary malignant penile cancer. *Urol Oncol*. 2007;25(5):361-367.
2. Velazquez EF, Barreto JE, Rodriguez I, Piris A, Cubilla AL. Limitations in the interpretation of biopsies in patients with penile squamous cell carcinoma. *Int J Surg Pathol*. 2004;12(2):139-146.
3. Tabatabaei S. Lymphadenectomy for penile carcinoma. En: Graham SD, Glenn JF, Keane TE, editores. *Urologic Surgery*. 6ª edición. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.p.539-545.
4. Donat SM. Cirugía del carcinoma de pene y de la uretra. En: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Campbell, editores. *Urología*, 8ª edición. Caracas: Editorial Panamericana; 2005.p.3267-3284.
5. Loughlin KR. Surgical atlas. Surgical management of penile carcinoma: The inguinal nodes. *BJU Int*. 2006;97(5):1125-1134.
6. Tobias-Machado M, Tavares A, Ornellas AA, Molina WR Jr, Juliano RV, Wroclawski ER. Videoendoscopic inguinal lymphadenectomy: A new minimally invasive procedure for radical management of inguinal nodes in patients with penile squamous cell carcinoma. *J Urol*. 2007;177(3):953-957.
7. Sotelo R, Sánchez-Salas R, Carmona O, Garcia A, Mariano M, Neiva G, et al. Endoscopic lymphadenectomy for penile carcinoma. *J Endourol*. 2007;21(4):364-367.
8. Hegarty PK, Dinney CP, Pettaway CA. Controversies in ilio-inguinal lymphadenectomy. *Urol Clin North Am*. 2010;37(3):421-434.
9. Master V, Ogan K, Kooby D, Hsiao W, Delman K. Leg endoscopic groin lymphadenectomy (LEG Procedure): Step-by-step approach to a straightforward technique. *Eur Urol*. 2009;56(5):821-828.

## MANEJO DE LESIONES INTRACRANEALES CON RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁXICA CON *LINAC* EN EL CENTRO MÉDICO DE CARACAS

YVONNE MEDINA G, FEDERICO AMAYA N, JAIME KRIVOY A, MAURICIO KRIVOY A, ERNESTO WYDH G.

DEPARTAMENTOS DE RADIOTERAPIA, NEUROCIRUGÍA Y FÍSICA MÉDICA, CENTRO MÉDICO DE CARACAS

### RESUMEN

La radiocirugía estereotáxica consiste en la liberación de una dosis única y alta de radiación ionizante a una lesión intracraneal, pequeña bien definida por estereotaxia. El objetivo del presente trabajo es exponer las consideraciones técnicas y reportar los márgenes de dosis prescritas. Fueron tratados 113 pacientes mediante radiocirugía estereotáxica con *LINAC*. Treinta y siete casos de meningioma, 15 metástasis, 12 neurinoma del acústico, 12 malformaciones arteriovenosas, 12 gliomas, 9 angiomas cavernosos, 6 adenomas hipofisarios, 5 neuralgias del trigémino, 1 craneofaringioma, 1 schwanoma, 1 hemangioma, 1 papiloma del IV ventrículo, y un ependimoma. Las dosis de radiación utilizadas variaron en cada caso. Variables estudiadas: dosis a la lesión, número de isocentros, número de lesiones y tamaño de la lesión. A mayor tamaño de la lesión mayor número de isocentros. La radiocirugía es un procedimiento seguro y confiable para el manejo de lesiones intracraneales benignas y malignas.

**PALABRAS CLAVE:** Radiocirugía, tumores, cerebrales, sistemas, estereotaxia, isocentros, acelerador lineal.

### SUMMARY

The stereotactic radiosurgery allows delivering one dose of high ionizing radiation to a small and well defined intra-cranial lesion. The work presented here will highlight the technical considerations of stereotactic radiosurgery and discuss the radiation margins that were used. The study involves 113 cases that were treated with stereotactic radiosurgery using *LINAC*; 37 of them being meningiomas, 15 metastasis, 12 acoustic neuroma, 12 arteriovenous malformations, 12 gliomas, 9 cavernous malformations, 6 pituitary adenomas, 5 trigeminal neuralgia, 1 craniopharyngioma, 1 schwannoma, 1 hemangioma, 1 papiloma IV ventricle, 1 ependymoma. As all doses varied per case, the following parameters were carefully documented and studied: Dose, number of isocenters. Result reveals direct relationship between the number of isocenters and the size of the lesion. The results obtained from this study allow concluding that this radiation therapy is a safe and trustworthy treatment for benign and malignant intra-cranial lesions.

**KEY WORDS:** Radiosurgery, brain, neoplasms, stereotactic systems, isocenters, linear accelerator.

---

Recibido: 28/12/2014 Revisado: 22/01/2015

Aceptado para publicación: 23/02/2015

Correspondencia: Dra. Ivonne Medina. Centro Médico de Caracas. Av. Los Erasos, Plaza el Estanque, San

---

---

Bernardino, Caracas. Tel:+582125559536. E-mail: imedinague@hotmail.com

---

## INTRODUCCIÓN

**L**a radiocirugía estereotáxica es una técnica no invasiva que administra un foco de radiación ionizante con extrema precisión. Esta es usada en la práctica neuroquirúrgica como un procedimiento menos invasivo en tejidos como en tumores cerebrales tanto benignos como malignos, malformaciones arterio-venosas, desórdenes funcionales. Esta habilidad de obtener esta respuesta (por ejemplo la muerte celular) con daño mínimo al tejido circundante normal es uno de los muchos beneficios que tiene. La práctica involucra imágenes de alta resolución para tratamiento estereotáxico 3D bajo la guía de un equipo humano multidisciplinario.

La palabra estereotaxia se deriva de dos palabras griegas: *stereos*, *tridimensional* y *taxis*, arreglo metódico. En 1989, la primera unidad de estereotaxia fue utilizada en una neurocirugía en humanos en Rusia <sup>(1)</sup>.

Diferentes sistemas de estereotaxia se han desarrollado con la idea básica de obtener un marco rígido para sujetar gentilmente el cráneo, asociado a un juego de ejes externos fijos al cráneo.

El concepto de radiocirugía estereotáxica deriva del entendimiento y el uso de la neurocirugía estereotáxica. Lars Leksell en 1951, fue el primero en introducir el concepto de radiocirugía, para la destrucción de lesiones pequeñas en el cerebro mediante haces de energía radiante dirigidos estereotáxicamente. En la descripción inicial de este método fueron usados rayos X 200 KV, pero dada la limitada penetración de los mismos al tejido cerebral se utilizaron isótopos radiactivos como el cobalto 60 ( $Co^{60}$ ) que emite rayos gamma de mayor penetración con una energía promedio de 1,25 MV, así pues, una unidad de tratamiento que contenía un arreglo fijo de fuentes de cobalto

fue construida por el profesor Lars Leksell en el Instituto Karolinska en Estocolmo, Suecia en 1960, llamándose *Gamma Knife* <sup>(1)</sup>.

Los aceleradores lineales fueron desarrollados en EE.UU y en Inglaterra en 1950. Su mecanismo básico consiste en acelerar electrones a velocidades cercanas a la de la luz. El haz de electrones es apuntado a la cabeza metálica de la aleación que sirve como blanco; esta interacción resulta en la producción de rayos X, los cuales pueden ser colimados para ser enfocados al paciente.

En 1984, Betti y Derechinsky describieron un sistema de radiocirugía utilizando acelerador lineal (*LINAC*) como fuente de irradiación. Colombo y col., informaron también este método en 1985. Muchas investigaciones subsecuentes modificaron los *LINACs* en varios sentidos, con el fin de asegurar un sistema de radiocirugía adecuado. Winston y Lutz brindaron avances significativos en la tecnología de los *LINACs* al incorporar un sistema posicionador estereotáxico. En el sistema radioquirúrgico del *LINAC* un haz colimado de rayos X es enfocado al paciente mediante la localización estereotáxica del volumen blanco intracraneal; el *gantry* del *LINAC* rota arriba del paciente, produciendo un arco de radiación enfocado al volumen blanco. La mesa con el paciente es entonces rotada en el plano horizontal y otro arco es formado. De esta manera se producen múltiples intersecciones de arcos no coplanares de radiación. En contraste con su homólogo el *gamma knife*; con el *LINAC* debido a los arcos creados se asegura una mayor dosis al volumen blanco con mínima radiación al tejido circundante <sup>(2)</sup>.

La mayoría de los *LINACs* pueden ser modificados para realizar procedimientos radioquirúrgicos, por que existen guías publicadas con los programas y requisitos para mantener una calidad estándar en los tratamientos.

El isocentro del *LINAC* es definido como un punto en el espacio, que representa la intersección

de los ejes de rotación del *gantry*, el colimador y la mesa, generalmente este punto se localiza a 100 cm del blanco de rayos X.

Diversos componentes son necesarios para realizar una radiocirugía basada en el *LINAC*. Primero se necesita un acelerador con habilidad de generar fotones en rangos de 4-10 MEV. El *LINAC* debe tener un mecanismo apropiado para la relación exacta espacial entre el isocentro y las múltiples posiciones del *gantry* y la mesa. Un número de accesorios también son necesarios como una funda para los colimadores y una variedad de colimadores con rangos de aperturas de 4 mm-40 mm de diámetro. El sistema de localización estereotáxica incluye accesorios como tomografía computarizada (TAC) y/o resonancia magnética (RMN), si es requerida angiografía, un marco cefálico estereotáxico de metal, tornillos de fijación, una funda para el marco cefálico en la cama del tomógrafo o resonador magnético y finalmente el sistema de planeación, incluyendo el *software* y el *hardware* de las computadoras.

El sistema de radiocirugía se utiliza para entidades patológicas benignas, meningiomas, neurinoma del acústico, adenomas hipofisarios, malformaciones arteriovenosas, neuralgia del trigémino y otros trastornos funcionales, tumores malignos, metástasis, gliomas y otras neoplasias malignas.

En general la mayoría de los neurocirujanos utilizan la radiocirugía en pacientes que no son candidatos para un procedimiento neuroquirúrgico convencional otras indicaciones incluyen comúnmente la presencia de lesiones inoperables, lesiones persistentes o recurrentes a cirugía, o alguna condición médica que contraindique la cirugía.

## MÉTODO

De mayo 2009 a junio 2014, un total de 113 pacientes fueron tratados mediante radiocirugía

estereotáxica por diversos trastornos benignos y malignos intracraneales; los pacientes fueron seleccionados de acuerdo a los siguientes criterios: diámetro lesión < 4 cm, Karnofsky  $\geq 70$ , lesiones intracraneales benignas o malignas con probabilidad de respuesta a la radiocirugía, lesiones irresecables quirúrgicamente, lesiones recurrentes a manejo previo quirúrgico y pacientes no candidatos a cirugía por alguna contraindicación médica.

Todos los pacientes fueron tratados mediante radiocirugía estereotáxica con *LINAC*, las dosis variaron de acuerdo a la entidad tratada.

El estudio se realizó en el servicio de radioterapia del Centro Médico de Caracas. El equipo utilizado para el procedimiento de radiocirugía consta de:

- Resonador: *Phillips Medical Systems, Inc. Eclipse 1.5T<sup>®</sup>*
- Tomógrafo: *Phillips Brilliance 64<sup>®</sup>*
- *Software* radiocirugía: *Sistema Ergo Plus Plus versión 1.7.8 2014<sup>®</sup>*
- Sistema de estereotaxia: *3 D Line DynArt/Fix head<sup>®</sup>*
- Acelerador lineal: *LINAC ELEKTA Sinergy Platform. Serial 151639<sup>®</sup>*.
- Colimadores.

Las variables estudiadas fueron

### A. Variables de interés primario

Dosis al volumen blanco.  
Número de isocentros.  
Volumen del banco

### B. Variables auxiliares

Sexo  
Edad

Estudio, retrospectivo, longitudinal, descriptivo que corresponde a la revisión de casos de pacientes tratados con radiocirugía en el Centro Médico de Caracas desde mayo 2009 hasta junio 2014.

La descripción del procedimiento se detalla a continuación.

La planeación de la radiocirugía basada en *LINAC*, se inicia almacenando los datos de las imágenes axiales dentro del sistema de planeación de tratamiento de la computadora vía conexión directa con el tomógrafo y resonador o mediante archivos. Los programas del sistema de planificación reconstruyen las imágenes para mostrarlas. El sistema requiere delimitar en forma manual el contorno del volumen blanco, así como de otras estructuras de interés como ojos, nervios ópticos, quiasma óptico, tallo cerebral y alguna estructura elocuente que el neurocirujano considere. Paso seguido, se delimita el contorno del volumen tumoral en forma tridimensional y son identificados el isocentro y colimador adecuado. La prescripción de la dosis se selecciona considerando el tamaño, la localización y la situación clínica del paciente.

La calidad en el tratamiento debe asegurar que el paciente es tratado, reproduciéndose de forma exacta el plan trazado. Una vez que el plan de tratamiento generado en la computadora ha sido aprobado y las normas de calidad para el acelerador han sido cubiertas, el paciente es transportado al área de tratamiento y colocado en la mesa que se usa para tal fin, y se fija el marco cefálico al soporte de la mesa reproduciendo la posición del paciente con la obtenida por imagen diagnóstica. Una vez confirmado y el paciente ha sido colocado en posición de tratamiento, los arcos son brindados. Al término de tratamiento, se retira el marco cefálico y el paciente es trasladado para hospitalización o egresado para su hogar, dependiendo de su condición clínica. El procedimiento puede requerir entre 5 a 6 horas.

### **COLOCACIÓN DEL SISTEMA REFERENCIAL ESTEREOTÁXICO**

Previo a la colocación del anillo, se presenta este sobre el cráneo del paciente, se marcan los posibles puntos de apoyo de los tornillos, se

realiza asepsia y antisepsia de la zona, con *bolus* de anestesia local. Algunos pacientes requieren sedación.

### **OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN ESTEREOTÁXICA**

Antes de la colocación del anillo se realiza RMN cerebral, a continuación se coloca el anillo y se coloca un sistema coordinado de localización sobre el anillo previo a la realización de la TAC.

Todos nuestros pacientes requieren de TAC para la planificación, los cortes se realizan cada 2 mm desde la base del cráneo hasta toda la convexidad del cráneo.

Las imágenes obtenidas tanto de RMN y TAC son transferidas a la estación de trabajo ERGO+, los neurocirujanos se encargan del contorno de las estructuras.

En la gran mayoría de los pacientes se utilizó isocentros con 6 arcos, ajustados de acuerdo a las estructuras elocuentes.

### **PREPARACIÓN DEL LINAC**

A cargo del Departamento de Física se realiza la verificación del *LINAC* bajo el siguiente protocolo:

- a. Obtener coordenadas del blanco o blancos.
- b. Obtener copia del plan de tratamiento.
- c. Ubicar coordenadas correspondientes a 0,0,0

### **PREPARACIÓN DEL PACIENTE**

Protocolo del tratamiento *per se*

- a. Se dan instrucciones generales al personal sobre precauciones de no tocar mesa durante el procedimiento, dentro de la sala y por medidas de seguridad solo el personal del equipo físico y médicos.
- b. Camilla a 0°.
- c. Colocar paciente sobre la camilla e indicarle que no puede moverse.
- d. Se nivela el anillo.
- e. Desplazar el marco de referencia a 0,0,0

- f. Desplazar marco de referencia a coordenadas del isocentro.
  - g. Retirar el marco de referencias.
  - h. Autorizar inicio de procedimiento.
- Tratamiento
- a. Insertar el colimador elegido.
  - b. Revisar protocolo prescrito.
  - c. Durante el tratamiento deben estar presente tanto neurocirujanos, radioterapeutas, físicos médicos y técnicos en radioterapia.

Se trataron un total de 113 pacientes con distintas lesiones intracraneales benignas y malignas en la unidad de radioterapia del Centro Médico de Caracas, en un período comprendido entre mayo 2009 y junio de 2014. La distribución general por sexo fue mujeres 68 y hombres 42. Los márgenes de edad de la población estudiada oscilaron entre 7 y 83 años y una media de 48 años de edad.

Las entidades patológicas tratadas se describen en el Cuadro 1.

**Cuadro 1.** Entidades patológicas tratadas

Distribución por Entidades patológicas	Número de casos	%
Meningiomas	37	32,74
Metástasis	15	13,27
Malformaciones AV	12	10,62
Neurinoma acústico	12	10,62
Gliomas	12	10,62
Angiomas cavernoso	9	7,96
Adenoma hipofisario	6	5,31
Neuralgia trigémino	5	4,42
Schwanoma	1	0,88
Papiloma IV ventrículo	1	0,88
Ependimoma	1	0,88
Hemangioma	1	0,88
Craneofaringioma	1	0,88

El volumen blanco tratado para la totalidad de pacientes osciló entre un volumen mínimo de 0,1 cm<sup>3</sup> y un máximo 41,3 cm<sup>3</sup> con una media de 6,32 cm<sup>3</sup>

### MENINGIOMAS

Número total de casos: 37. Distribución por sexo: hombres 12 y mujeres 25. Las edades estaban comprendidas entre 24 años y 79 años, con una media de 51 años. Con respecto al número de isocentros utilizados en esta patología registramos siete isocentros en 1 caso, 5 isocentros en 1 caso, 4 isocentros en 1 caso, 3 isocentros en 9 casos, 2 isocentros en 11 casos y un isocentro en 13 casos, para un total de isocentros en este grupo de 78 isocentros. Todos los isocentros tenían 6 arcos. La dosis prescrita al volumen blanco fue de 10 Gy en un caso, 12 Gy en quince casos, 13 Gy en 13 casos, 14 Gy en 4 casos, 15 Gy en 1 caso y 24 Gy en 1 caso. La dosis fue prescrita en 10 casos a la isodosis del 50 % y en 17 casos al 80 %. Obtuvimos un volumen máximo de 41,3 cm<sup>3</sup> y un volumen mínimo de 0,5 cm<sup>3</sup> para una media de 10,29 cm<sup>3</sup>.

### METÁSTASIS CEREBRALES

Número de casos: quince. Distribución por sexo: mujeres 6 y hombres 9. Número de isocentros utilizados: en seis casos 1 isocentro, en 5 casos dos isocentros, en 3 casos 3 isocentros y un caso 4 isocentros. Dosis prescrita a la lesión fue de la siguiente manera: un caso 10 Gy, cinco casos 12 Gy, 1 caso 14 Gy, 1 caso, 14 Gy, 1 caso 16 Gy, 4 casos 18 Gy, 2 casos 20 Gy y un caso 22 Gy. La media de la dosis fue de 15,6 Gy. La dosis fue prescrita a la curva del 80 %, excepto un caso cuya prescripción fue al 95 %. Volumen del blanco: la media fue de 2,4 cm<sup>3</sup> con un volumen mínimo de 0,1 cm<sup>3</sup> y un volumen máximo de 19,9 cm<sup>3</sup>.

### **MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS (MAV)**

Número de casos: 12. Distribución por sexo: 8 mujeres y 4 hombres. Límite de edad: 7-63 años, media 43,4 años. Número de isocentros utilizados: 1 isocentro en 5 casos, 2 isocentros en 7 casos. La dosis prescrita al volumen blanco (isocentro) por cada caso: un caso tratado con 15 Gy, cinco casos tratados con 18 Gy, tres casos con 20 Gy, tres casos tratados con 22 Gy. La dosis fue prescrita a la curva de isodosis del 80 % en 9 casos, dos casos la prescripción al 50 % y un caso prescrita al 60 %. Número de isocentros en cinco casos 1 isocentro y 2 isocentros en 7 casos. Volumen del blanco: volumen máximo 13,5 cm<sup>3</sup> volumen mínimo 1 cm<sup>3</sup> para un volumen medio de 4,3 cm<sup>3</sup>.

### **NEURINOMA DEL ACÚSTICO**

Número de casos: 12 casos. Distribución por sexo: mujeres 8, hombres 4. Número de isocentros utilizados: 1 isocentro 5 casos, 2 isocentro 3 casos, 3 isocentros 2 casos, 4 isocentros 2 casos. Dosis prescrita: 12 Gy en 10 casos y 15 Gy en dos casos a la curva de isodosis del 80 % en 7 casos, en la curva del 70 % en un caso y a la del 50 % en 4 casos. Volumen del blanco en un rango de 18 cm<sup>3</sup> - 0,4 cm<sup>3</sup> con una media de 5,21 cm<sup>3</sup>

### **GLIOMAS**

Número de casos: 12 casos. Distribución por sexo: ocho mujeres, cuatro hombres. Número de isocentros utilizados: seis casos con 1 isocentro, un caso con 2 isocentros, tres casos con 3 isocentros, un caso con 4 y 5 isocentros, respectivamente. Dosis prescrita en 8 casos recibieron 12 Gy, 3 casos 13 Gy y un caso 14 Gy, la curva de prescripción fue al 90 % en dos casos, 80 % en 5 casos y 50 % en 5 casos. Volumen del blanco: en el rango de 1,6 cm<sup>3</sup> y 24,6 cm<sup>3</sup> para una media de 10,54 cm<sup>3</sup>

### **ANGIOMAS CAVERNOSOS**

Número total de casos: 9. Distribución por sexo corresponden 4 mujeres y cinco hombres. Número de isocentros utilizados por caso tratado cinco con 1 isocentro, 3 casos con 2 isocentros y un caso con 3 isocentros. En la distribución por dosis prescrita al volumen blanco 3 casos recibieron 12 Gy, un caso 13 Gy, un caso 14 Gy, 3 casos 15 Gy y un caso 20 Gy. Volumen del blanco: en el rango de 0,1 cm<sup>3</sup> y 21,6 cm<sup>3</sup> para una media de 3,52 cm<sup>3</sup>.

### **ADENOMAS HIPOFISARIOS**

Número total de casos: 6. Márgenes de edad: 8-43 años, media de 28,5 años. Todos los casos son mujeres. De acuerdo al número de isocentros con un isocentro 5 casos, un caso con 2 isocentros. Distribución de acuerdo a la dosis prescrita al volumen blanco: 1 caso con 12 Gy, tres con 18 Gy y un caso con 20 Gy. Excepto un solo caso que la prescripción se realizó a la isodosis del 50 %, fue al 80 %. Rango del volumen blanco entre 0,1 cm<sup>3</sup> y 1,7 cm<sup>3</sup> con una media de 0,53 cm<sup>3</sup>.

### **NEURALGIA DEL TRIGÉMINO**

Número total de casos: 5. Rango de edades: 63-82 años, con una media de 73 años. Distribución por sexo: 3 hombres y 2 mujeres. Todos los casos se prescribieron dosis de 75 Gy a la curva del 100 %. Promedio del volumen: 0,1 cm<sup>3</sup>- 2,6 cm<sup>3</sup> con una media de 0,66 cm<sup>3</sup>. Todos excepto un caso con dos isocentros se planificaron con un solo isocentro.

### **SCHWANOMA**

Un solo caso, femenino, 48 años de edad, volumen del blanco 3,3 cm<sup>3</sup> se prescribió 12 Gy a la curva de isodosis del 80 % con 2 isocentros.

### **PAPILOMA DEL IV VENTRÍCULO**

Un solo caso, femenino, 27 años de edad, volumen del blanco 1,2 cm<sup>3</sup> se prescribió 12 Gy a la curva de isodosis del 80 % con 1 isocentro.

### EPENDIMOMA

Un solo caso, masculino, 55 años de edad, volumen del blanco 3,8 cm<sup>3</sup> se prescribió 12 Gy a la curva de isodosis del 80 % con 1 isocentro.

### HEMANGIOMA

Un solo caso, masculino, 16 años de edad, volumen del blanco 28,8 cm<sup>3</sup> se prescribió 15 Gy a la curva de isodosis del 80 % con isocentro.

### CRANEOFARINGIOMA

Un solo caso, femenino, 18 años de edad, volumen del blanco 11,7 cm<sup>3</sup> se prescribió 8 Gy a la curva de isodosis del 50 %, número de isocentros 3.

## RESULTADOS

Nuestros resultados muestran en orden decreciente las entidades nosológicas que con mayor frecuencia fueron tratadas: meningiomas, metástasis, malformaciones arteriovenosas y neurinoma del acústico, comparándolo a series internacionales observamos que guarda relación con la frecuencia de las entidades patológicas<sup>(3-6)</sup>.

Resultados en relación con las dosis en el caso de meningiomas son dosis similares a las reportadas en la literatura internacional<sup>(3,4)</sup>. Metástasis cerebrales las dosis varían de acuerdo al volumen de la metástasis, sin embargo, apreciamos que nuestras dosis son menores que la reportadas por la *RTOG* con buena respuesta clínica<sup>(5)</sup>. Las MAVs según los datos de la Universidad de Pittsburg están en el rango de 22 Gy, nuestra dosis media es de 14,75 Gy obteniendo buena respuesta clínica en controles posteriores<sup>(6,7)</sup>. Neurinomas del acústico utilizamos dosis similares a la literatura descritas por Lunsford y col., en la Universidad de Pittsburg<sup>(8)</sup>. En los adenomas hipofisarios manejamos dosis similares a las reportadas en

otras series<sup>(9)</sup>. Neuralgia del trigémino dosis de 75 Gy<sup>(9)</sup>. En los otros casos solo tenemos reportes de un caso, lo cual dificulta su análisis clínico.

## DISCUSIÓN

Relación entre el número de isocentros utilizados por tratamiento y el volumen blanco tratado cuando las lesiones eran mayores de 4 cm<sup>3</sup> se utilizaron 2 isocentros.

Aunque el presente estudio no reporta la dosis recibida a órganos a riesgo (OAR) siempre se mantienen en las tolerancias<sup>(10)</sup>.

En términos generales las dosis utilizadas para las distintas entidades nosológicas corresponden a las reportadas en la literatura internacional.

La energía utilizada es de fotones de 6 MV, esto es debido a que la dosis máxima para fotones 6 MV es liberada a una profundidad aproximada de 1,5 cm, así a una profundidad de 15 cm la dosis se reduce a un 40 %-50 % de la dosis máxima. Debido a que la radiocirugía basada en *LINAC* se basa en la suma de múltiples haces no co-planares hacia un punto en común. El uso de 10 MV no está indicado para radiocirugía porque hay una gran dosis de salida asociada a una energía mayor, como consecuencia volúmenes mayores de tejido normal reciben altas dosis de radiación. Podemos concluir que la radiocirugía es un método seguro y confiable para el manejo de entidades patológicas benignas y malignas. Las dosis utilizadas en nuestra institución son similares a las reportadas en series internacionales<sup>(11,12)</sup>.

Existe la tendencia que mientras mayor es el tejido a tratar mayor número de isocentros se utilizan.

## REFERENCIAS

1. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand.* 1951;102(4):316-319.

2. Pollock BE. Contemporary stereotactic radiosurgery: Technique and evaluation. En: Pollock B, editor. EE.UU: Wiley-Blackwell; 2002.p.354.
3. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(1):37-46.
4. Söderman M, Andersson T, Karlsson B, Wallace MC, Edner G. Management of patients with brain arteriovenous malformations. *Eur J Radiol.* 2003;46:195-205.
5. Sun DQ1, Carson KA, Raza SM, Batra S, Kleinberg LR, Lim M, et al. Radio surgical treatment of arteriovenous malformations: Obliteration, morbidities, and performance status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(2):354-361.
6. Sheehan JP1, Niranjan A, Sheehan JM, Jane JAJr, Laws ER, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: An intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium. *J Neurosurg.* 2005;102(4):678-691.
7. Loeffler JS, Siddon RL, Wen PY, Nedzi LA, Alexander E 3rd. Stereotactic of the brain using a standard linear accelerator: A study of early and late effects. *Radiother Oncol.* 1990;17(4):311-321.
8. Niranjan A1, Kano H, Mathieu D, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Radiosurgery for craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(1):64-71.
9. Lawrence YR1, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, et al. Radiation dose volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(Suppl 3):20-27.
10. Sarkaria JN, Mehta MP, Loeffler, JS, Buatti JM, Chappell RJ, Levin AB, et al. Radiosurgery in the initial management of malignant gliomas: Survival comparison with the RTOG recursive partitioning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32(4):931-941.
11. Friedman WA, Buatti JM, Bova FJ, Mendenhall WM. LINAC radiosurgery: A practical guide. Nueva York: Springer-Verlag; 1997.
12. Meeks SL, Buatti JM, Bova FJ, Friedman WA, Mendenhall WM. Treatment planning optimization for linear accelerator radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41(1):183-197.

## MODIFICA EL PRONÓSTICO LA REESTADIFICACIÓN FIGO 2012, EN CARCINOMA OVÁRICO. EVALUACIÓN PERÍODO 2004-2014

FRANCO CALDERARO DI R, SUNNANGELA ESCALONA B, JUAN LOBO, JEANNY JURADO, MARÍA FOO, MORAIMA MÁRQUEZ S, CARLOS DEPACE

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO (IVSS), CARACAS, VENEZUELA

### RESUMEN

El cáncer de ovario constituyó para el año 2011, la sexta causa de mortalidad de todos los cánceres en Venezuela. **OBJETIVO:** Evaluar los hallazgos histopatológicos y comparar el impacto de la nueva estadificación publicada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia en el año 2012. **MÉTODO:** Se evaluaron 335 pacientes sometidas a cirugía estadiadora de ovario (2004-2014), en el Servicio de Ginecología Oncológica, cumpliendo con los criterios de inclusión 141 pacientes. La media de edad fue  $51,45 \pm 13,43$  años; 40,43 % se clasificaron como IIIC. La histología serosa papilar fue reportada en 63,57 % de las pacientes. El CA125 fue registrado en 115 pacientes (81,56 %), con valores  $\geq 35$  UI/mL en 37 pacientes (32,17 %); el tratamiento adyuvante en estadios avanzados, fue a base de taxanos y platino. Posterior a la reasignación por estadio, la supervivencia global disminuyó progresivamente según el estadio: estadio IA 85 %, IIA 83,3 %, IIB 81,8 %, IIIA2 y IIIB 66,7 %, IIIC 56,9 %, IVA 42,9 %, IVB 38,9 %. **CONCLUSIÓN:** Modificación en la estadificación, parece superior para discriminar los resultados de supervivencia de las pacientes con ruptura quirúrgica, metástasis retroperitoneal exclusiva en ganglios linfáticos, líquido pleural positivo para malignidad o metástasis a distancia sin excluir los ganglios inguinales o supraclaviculares. Se requieren estudios prospectivos de largo seguimiento que permitan justificar dicha modificación.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, ovario, estadio, reasignación, ruptura quirúrgica, sistema de clasificación, FIGO, cirugía estadiadora.

### SUMMARY

The ovarian cancer for the year 2009 constituted the sixth leading cause of death in our country. **OBJECTIVE:** In this work we evaluate the histopathology findings and compare the impact of the new staging published by the International Federation of Gynecology and Obstetrics in the year 2012. **METHODS:** We evaluated 335 patients they undergoing surgery for ovarian estadiadora in the years (2004-2014) at our institution. They have fulfilling the inclusion criteria in 141 patients evaluated. **RESULTS:** The mean age was  $51.45 \pm 13.435$ ; more than half of the patients were classified as stage IIIC. The papillary serous histology was reported in 82 patients (63.57 %). The CA125 was recorded in 115 patients, with values  $\geq 35$  IU / mL in 37 patients (32.17 %) the adjuvant treatment in advanced stages, was based in taxanes and platinum. After the reallocation by stage, observed gradually decreased in the overall survival for stage: 85 % IA, IIA 83.3 %, IIB 81.8 % IIIA and IIIB 66.7 %, 56.9 % IIIC, IVA 42.9 %, 38.9 % IVB. **CONCLUSION:** The change in the staging seems to discriminate superior survival outcomes of the patients with surgical rupture, retroperitoneal lymph node metastases exclusive, the pleural fluid positive for malignancy or metastasis distance without excluding the inguinal or supraclavicular nodes. It's required a prospective follow-up study over justifying such modification is required.

**KEY WORDS:** Cancer, ovarian, stadium, reassignment, surgical rupture, classification system, FIGO, estadiadora ovarian surgery.

Recibido: 28/11/2014 Revisado: 12/02/2015

Aceptado para publicación: 01/03/2015

Correspondencia: Dr. Franco Calderaro Di Ruggiero.  
Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Urbanización

Los Castaños, Calle Alejandro Calvo Lairret, Planta Baja,  
El Cementerio, Caracas, Venezuela. Tel: 04142620056.  
E-mail: francocalderarod@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

Entre los cánceres ginecológicos, el cáncer de ovario continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial <sup>(1)</sup>. En Venezuela, para el año 2011 constituyó la sexta causa de morbilidad y mortalidad por cáncer, siendo responsable de 458 muertes. La clasificación propuesta por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en 1988, se ha mantenido en el transcurso de los años sin modificaciones, a pesar de múltiples propuestas basadas en la necesidad de establecer factores pronósticos cónsonos con los avances en el conocimiento y tratamiento de esta patología. Luego de muchas propuestas, es en octubre de 2012, donde por consenso de los participantes en la reunión de la FIGO celebrada en Roma, Italia, se realiza la revisión de las directrices de estadificación FIGO actuales. Con la finalidad de lograr una mejor discriminación del pronóstico para patologías oncológicas en el ovario, trompas de Falopio y peritoneo, requiriendo la designación del sitio primario, cuando puede ser comprobado, además del tipo histológico específico del tumor, para facilitar el análisis de subgrupos precisos <sup>(3,4)</sup>. Las modificaciones establecidas incluyen el estadio IC, basadas en estudios que sugieren que la ruptura intraoperatoria podría no aumentar el riesgo de recurrencia del tumor y que el pronóstico en pacientes con cápsula rota, es diferente en quienes se asocian presencia de lavado peritoneal o líquido ascítico positivo para malignidad <sup>(3-8)</sup>. Asimismo, la presencia de células positivas en el lavado peritoneal, parece no afectar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con extensión pélvica, siendo considerada como redundante y excluyendo entonces el estadio IIC de la nueva clasificación <sup>(3,4)</sup>.

Igualmente, se ha reportado un mejor pronóstico para el cáncer de ovario en estadio IIIC

con afectación exclusiva de ganglios linfáticos (GL) retroperitoneales (sin carcinomatosis peritoneal), con presencia de carcinomatosis peritoneal concomitante <sup>(9,10)</sup>; en vista de que la mayoría de los cánceres de ovario que se someten a muestreo o disección reglada suelen estar en etapas avanzadas, con cifras correspondientes a los estadios II, III y IV de 36 %, 55 % y 88 % de metástasis linfáticas respectivamente <sup>(11)</sup>, por lo que se plantea la necesidad de evaluar el tamaño de los mismos como un factor determinante en la evolución de la patología, así como la discriminación entre la citología de derrame pleural positiva frente a la metástasis a distancia <sup>(3,4)</sup>.

La finalidad del presente estudio, consiste en evaluar de forma retrospectiva una serie de pacientes diagnosticadas y tratadas en el Servicio de Ginecología Oncológica del Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS desde el año 2004 hasta abril del presente año, describiendo las características histopatológicas de los mismos y comparando si la nueva estadificación de la FIGO, clasifica de forma diferente los subgrupos de pacientes, y si tiene un impacto en la supervivencia global y libre de enfermedad, que justifique los cambios presentados.

## MÉTODO

Los datos se obtuvieron de la revisión de las historias clínicas de todas las pacientes con patología maligna de ovario, evaluadas en el Servicio de Ginecología Oncológica, del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, entre 2004 y abril de 2014. Se recogieron los datos demográficos de las pacientes, estadios, grado y tipo histológico, tratamiento adyuvante. Además, los hallazgos intraoperatorios: diseminación del tumor, tipo de intervención realizada, presencia o no de enfermedad residual, la quimioterapia

adyuvante, la recurrencia y la supervivencia. La citorreducción óptima se definió como un tamaño tumoral residual no visible macroscópicamente. De un total de 335 pacientes, solo 141 fueron elegibles para el análisis en vista que las pacientes restantes presentaban información incompleta, tenían otra patología oncológica asociada o eran de origen metastásicos.

Fueron reasignados en los distintos estadios de acuerdo con los siguientes criterios: cuando se indique ruptura quirúrgica (IC1), rotura de la cápsula antes de la cirugía o tumor en la superficie ovárica (IC2), y lavado peritoneal o líquido ascítico positivo para malignidad (IC3); en ganglios linfáticos (GL) sin diseminación extra-pélvica (IIIA1 i  $\leq$  10 mm, IIIA1 ii  $>$  10 mm), diseminación microscópica extrapélvica (IIIA2); diseminación macroscópica extra-pélvica  $\leq$  2 cm (IIIB) y diseminación macroscópica extra-pélvica  $>$  2cm (IIIC); así como derrame pleural con citología pleural positiva para malignidad (IVA) y otras metástasis a distancia incluyendo ganglios inguinales (IVB).

Se utilizaron estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier para la supervivencia global (SG), tanto antes como después de la reasignación en la etapa de estadificación, tasas de SG, se definieron como la duración de la fecha de diagnóstico hasta la muerte por cáncer de ovario o de la fecha del fallecimiento por cualquier otra causa. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS 20,0. Con un nivel de significancia de  $P < 0,05$ . (IBM Co., Armonk, NY, EE.UU).

## RESULTADOS

Respecto a la estimación de las características específicas de las pacientes, se evidencian en el Cuadro 1, la media de edad para el momento de la cirugía fue de  $51,45 \pm 13,43$  años; la distribución por estadios posterior a la cirugía, demostró que 40,43 % se clasificaron como IIIC, seguidos

por los estadios IVB (17,02 %) y IA (14,89 %), siendo el tipo histológico reportado con mayor frecuencia, el epitelial (92,81 %), específicamente el seroso papilar en 82 pacientes (63,57 %), en su mayoría pobremente diferenciados.

Con respecto a la positividad de los marcadores tumorales preoperatorios, el CA125 fue registrado en un total de 115 pacientes, tomando como punto de corte para definirlo como positivo  $\geq 35$  UI/mL. Cumpliendo con esta característica 37 pacientes, (32,17 %), con un promedio de 187 UI/mL para el total de valores registrados, mientras que, otros marcadores como el CA19-9, CEA, AFP, bHCG y LDH, fueron solicitados según el grupo etario y la sospecha clínica, encontrando que en su mayoría estaban dentro de los valores de referencia para normalidad (Cuadro 2).

Si bien, la linfadenectomía está descrita como parte de la cirugía estadiadora para cáncer de ovario y forma parte del criterio del cirujano su realización, en la institución no era realizada de forma rutinaria en el pasado, siendo registradas 16 pacientes con ganglios pélvicos positivos, de las cuales 10 (62,50 %), tenían un diámetro mayor de 10 mm; una de ellas cursaba además, con la presencia de ganglios para-aórticos; igualmente mayores 10 mm, mientras que en una paciente se reportó la presencia de ganglios para-aórticos en ausencia de ganglios pélvicos positivos para malignidad (Cuadro 3).

El tratamiento adyuvante en pacientes con histología serosa y estadios avanzados, fue a base de taxanos y platino; la adición de bevacizumab se demostró con tendencia al aumento en el transcurso de los años; mientras en pacientes platino refractarios o platino resistentes, se utilizaron otras drogas: gemcitabina, doxorubicina e inhibidores de la topoisomerasa (topotecan). Igualmente se describe, como 3 pacientes se negaron a tratamiento adyuvante a pesar de estar indicando por su estadio, siendo reportada progresión franca de la enfermedad en

Cuadro 1. Características específicas de las pacientes.

EDAD AL MOMENTO DE LA CIRUGÍA	51,45 ± 13,435	
<b>DIAGNÓSTICO POSOPERATORIO</b>		
EST IA	21	14,89
EST IC	10	7,09
EST IIA	4	2,84
EST IIB	6	4,26
EST IIC	8	5,67
EST IIIA	4	2,84
ESTI IIB	7	4,96
EST IIIC	57	40,43
EST IV	24	17,02
<b>TIPO HISTOLÓGICO</b>		
<b>EPITELIAL</b>	129	92,81
Brener	3	2,33
Células claras	7	5,43
Endometroide + celdas claras	2	1,55
Endometroide	17	13,18
Mucinoso	14	10,85
Neuroendocrino	1	0,78
Seroso papilar + endometroide	1	0,78
Seroso papilar	82	63,57
Carcinosarcoma	2	1,55
<b>GERMINAL</b>	8	5,76
Carcinosarcoma	1	12,50
Disgerminoma	5	62,50
Seno endodérmico 80 % carcino-embrionario 20 %	1	12,50
Estruma ovari	1	12,50
<b>C. SEXUALES</b>	2	1,44
Granulosa juvenil	1	33,33
Sertoly - Leydyg	2	66,67
<b>GRADO HISTOLÓGICO</b>		
G1	26	18,44
G2	53	37,59
G3	60	42,55
G2+G3	2	1,42

una de ellas. En otras histologías se utilizó el esquema BEP (bleomicina, etopósido, cisplatino) (Cuadro 4).

Con la finalidad de evaluar el impacto observado en la modificación publicada en enero del presente año de la clasificación del cáncer

de ovario, fueron reasignadas a los nuevos estadios, según los criterios descritos, evaluando el porcentaje de progresión y recaídas de la enfermedad, además de la sobrevida global a los 3 años, en ambos grupos de pacientes (Cuadro 5 y 6).

**Cuadro 2.** Marcadores tumorales

MARCADOR		
TUMORAL: Ca125	187,00	± 1617,32
≥ 35	37	32,17
< 35	78	67,83
Registrados	115	81,56
Desconocidos	26	18,44
MARCADOR		
TUMORAL: Ca19.9	10,55	± 188,94
Registrados	40	28,37
Desconocidos	101	71,63
MARCADOR		
TUMORAL: CEA	2,17	± 24,34
Registrados	37	26,24
Desconocidos	104	73,76
MARCADOR		
TUMORAL: AFP	2,70	± 566,23
Registrados	19	13,48
Desconocidos	122	86,52
MARCADOR		
TUMORAL: BHCG	0,91	± 0,50
Registrados	5	3,55
Desconocidos	136	96,45
MARCADOR		
TUMORAL: LDH	229,00	± 918,87
Registrados	6	4,26
Desconocidos	135	95,74

**Cuadro 3.** Linfadenectomía.

GANGLIOS LINFÁTICOS	Nº	%
PÉLVICOS		
< 10 mm	6	37,5
> 10 mm	10	62,5
PARA AÓRTICOS		
< 10 mm	1	50
> 10 mm	1	50

**Cuadro 4.** Tratamiento adyuvante.

TRATAMIENTO ADYUVANTE		
TAXOL CARBO	90	63,83
TAXOL CARBO AVASTIN	14	9,93
BEP	5	3,55
CAELYX/CARBO		
GEMCITABINA OXOPLATINO	3	2,13
NO	28	19,86
TOPOTECAN	1	0,71

**Cuadro 5.** Número de defunciones según el estadio.

	DEFUNCIONES													TOTAL	
	I A	I B	IC 1	IC 2	IC 3	II A	II B	IIIA li	IIIA lii	III A2	III B	III C	IVA		IVB
EST IA	3														3
EST IB															0
EST IC					1										1
EST IIA															0
EST IIB															0
EST IIC						1	2								3
EST IIIA										1					1
EST IIIB											3				3
EST IIIC								2					23		25
EST IV						1	2	2	0	1	3	23	4	11	15
TOTAL	3	0	0	0	1	1	2	2	0	1	3	23	4	11	51

**Cuadro 6.** Sobrevida por estadio

SOBREVIDA GLOBAL															
ESTADIO	IA	IB	IC1	IC2	IC3	IIA	IIB	III	III	III	IIIB	IIIC	IVA	IVB	TOTAL
	% SG	85,71	NC	NC	NC	50,00	83,33	83,33	0,00	NC	66,67	57,14	56,60	42,86	38,89
	%	21				%	%	%	%		%	%	%	%	%
EST IA	85,71	21													21
EST IB	NC		0												
EST IC	90,00			4	4	2									10
EST IIA	NC						4								4
EST IIB	NC							6							6
EST IIC	62,50						2	6							8
EST IIIA	75,00										3				4
EST IIIB	57,14											7			7
EST IIIC	56,14								2	2			53		57
EST IV	37,50												7	18	24
TOTAL	21	0	4	4	2	6	12	2	2	3	7	53	7	18	141

**Cuadro 7.** Número de recaídas según el estadio.

RECAÍDAS															
	IA	IB	IC1	IC2	IC3	IIA	IIB	III	III	III	IIIB	IIIC	IVA	IVB	TOTAL
								Alí	Alíi	A2					
EST IA	3														3
EST IB															0
EST IC			1												1
EST IIA						2									2
EST IIB							4								4
EST IIC						1	3								4
EST IIIA															1
EST IIIB											3				3
EST IIIC												22			22
EST IV													2	4	5
TOTAL	3	0	1	0	0	3	7	0	0	0	3	22	2	4	45

**ESTADIO IC**

Posterior a la reasignación, se evidenció recaída en una paciente con afectación ovárica bilateral, pero con ruptura incidental de la misma

(estadio IC1), mientras que se reportó una defunción en una paciente con lavado peritoneal positivo (estadio IC3).

## ESTADIO II

Luego de excluirse el estadio IIC (lavado peritoneal positivo en pacientes con enfermedad pélvica), se registraron, 2 y 4 recaídas en pacientes reclasificadas como estadios IIA y IIB respectivamente, igualmente 2 muertes para el estadio IIB con una sola muerte registrada en el estadio IIA.

## ESTADIO III

Al incluirse la afectación linfática sin afectación intraperitoneal, no fueron reportadas recaídas pero si 2 muertes en el EST IIIA1i y una en el estadio IIIA2, ascendiendo a 3 en el IIIB y a 22 en el IIIC, para un total de 26 defunciones para este estadio de la enfermedad. Con respecto a las recaídas, en los estadios restantes se describieron: 22 en el IIIC y 4 en el IIIB.

## ESTADIO IV

La sobrevida global a los 3 años, luego de la reasignación en dos subetapas diferentes, mostró un valor de 42,9 % en el IVA y 38,9 % en el estadio IVB.

## DISCUSIÓN

Las características histopatológicas descritas en este estudio, coinciden con la literatura nacional e internacional revisada, mostrando una media de edad de 51 años, tipo histológico epitelial a predominio de seroso papilar, con grados de diferenciación de moderadamente a mal diferenciado, utilizando como marcador principal el CA125, aunque solo resultó positivo en 32 % de los casos, siendo sus valores mayores a medida que progresaba el estadio<sup>(12,13)</sup>. Asimismo, el uso de adyuvancia con drogas como taxanos en combinación con el platino para los estadios avanzados, en pacientes platino sensibles. Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura

posterior a la modificación actual de la FIGO para el cáncer de ovario, peritoneo y trompas de Falopio, y se evaluó la justificación de los cambios en relación a las etapas IC, II, III, y IV, siendo asignadas a uno de los nuevos estadios un total de 51 pacientes (35,46 %). De acuerdo a los hallazgos encontrados en cada una de ellas en la actualización reciente específicamente el estadio IB se describe como poco frecuente, ocurriendo en solo 1 % -5 % de los casos en estadio I<sup>(13,14)</sup>. En esta revisión, no se reportó ningún caso en este estadio, que generalmente cursa con tumores de ovario de gran tamaño, y el ovario contralateral de tamaño normal pero con focos superficiales de lesión, sugiriendo que se trate de enfermedad metastásica, morfología evidenciada hasta en un tercio de los estadios I<sup>(15)</sup>. La utilidad de de la subdivisión de estadio IC es controversial y se basa en estudios que comprueban, que la ruptura intraoperatoria no afecta el riesgo de recurrencia<sup>(15-19)</sup> aunque se ha presentado evidencia contradictoria<sup>(20,21)</sup>. El registro de recaída se evidenció en el estadio IC1 y la muerte en el IC3, pero se necesitan mayor cantidad de pacientes para determinar si esta variable resulta ser significativa; hasta ahora, se conoce que la ruptura de la cápsula y los lavados citológicos positivos, son predictores independientes de peor supervivencia libre de enfermedad<sup>(21)</sup>.

Con respecto al estadio II, la antigua subdivisión en estadio IIC (es decir, IIA o IIB, pero con tumor en la superficie, ruptura capsular, o ascitis o lavado peritoneal positivo), se consideró sobreentendida siendo obviada en la clasificación del 2012<sup>(3,4)</sup>. La investigación, permitió distribuir un total de 7 pacientes del estadio IIC, 2 al estadio IIA y 5 al IIB, evidenciándose una mayor recurrencia y una menor sobrevida global en este último estadio.

La mayor controversia se genera en el estadio III, donde un gran número de los cánceres con histología epitelial, son diagnosticados<sup>(3-5)</sup>,

hallazgo explicado por el tipo de diseminación característico de esta patología. En la revisión, se indica que la subdivisión se debe a que un 10 % o menos de los cánceres epiteliales, presentan afectación ganglionar retroperitoneal exclusiva, casos en los que se ha reportado un mejor pronóstico, que el de los tumores con afectación peritoneal abdominal<sup>(22-27)</sup>. Algunos autores creen que el buen pronóstico de este estadio, podría deberse a la endosalpingiosis como probable origen<sup>(28,29)</sup>. Los resultados muestran 5 casos que cumplieron con estos criterios, no evidenciando recaída, pero con 26 casos que si la tuvieron en los estadios restantes, a predominio del IIIC; sin embargo, si se reportaron 2 muertes en el estadio IIIA1i, lo que podría deberse al concepto establecido de sobrevida global, que implica la muerte por cualquier causa, no necesariamente por la enfermedad.

La subdivisión del estadio IV, refiere la presencia de derrame pleural positivo para malignidad en el estadio IVA y metástasis intraparenquimatosas de hígado, bazo u otros órganos a distancia, así como la presencia de ganglios inguinales positivos, dentro del estadio IVB. Un tumor maligno puede causar derrame pleural metastásico, por compromiso directo interfiriendo con el flujo normal entre la pleura parietal y los ganglios linfáticos mediastínicos o en forma indirecta, a través de los cambios inflamatorios locales en respuesta a la invasión tumoral, con el consiguiente aumento de la permeabilidad capilar<sup>(30)</sup>. En vista de estos mecanismos se ha sugerido los estadios IVA, podrían presentar una mejor sobrevida que las IVB<sup>(3,4)</sup>, hecho demostrado con valores comparativos de 42,86 % y 37,58 % respectivamente.

La modificación de la actual clasificación FIGO para el carcinoma de ovario, parece mejorar la discriminación de los resultados de supervivencia de las pacientes, diferenciando entre la ruptura quirúrgica de la cápsula ovárica

en relación a la afectación preoperatoria y la presencia de líquido peritoneal positivo para malignidad. Permite además demostrar un mejor pronóstico del estadio IIA y el IIB al ser obviado el IIC, e igualmente evalúa si las metástasis ganglionares retroperitoneales sin afectación extra-peritoneal, presentan un mejor pronóstico que cuando está presente.

Asimismo, diferencia la presencia de derrame pleural metastásico, con las metástasis intraparenquimatosas y ganglionares a distancia, basándose en el mecanismo diferente de diseminación, y de esta manera determinar su impacto en la sobrevida.

## RECOMENDACIONES

Para lograr discriminar con mayor eficacia el impacto real en la sobrevida, así como el pronóstico con la nueva clasificación, se recomienda:

- Fomentar estudios prospectivos con un mayor número de pacientes en cada estadio.

- Realizar linfadenectomía pélvica y para-aórtica reglada de forma rutinaria, dentro de la cirugía estadificadora para el cáncer de ovario y no selectiva como se realiza previamente en el Servicio de Ginecología Oncológica, del Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS, donde recientemente se ha adoptado esta conducta.

- Trabajar en conjunto ginecólogo oncólogo y patólogo, lo cual es fundamental para el establecimiento de un diagnóstico certero y la ejecución de la conducta adecuada.

- Establecer un sistema de seguimiento, que garantice la evaluación del paciente durante el transcurso del tiempo y que permita reconocer una recaída de forma precoz, en el caso de presentarse; lo que permitiría además contar con estadísticas precisas de esta patología.

## REFERENCIAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-2917.
2. Mortalidad por cáncer en Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud. 2011. Disponible en: URL: <http://www.mpps.gob.ve>.
3. Denny L, Quinn M, Hacker N. FIGO Cancer report 2012. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;119(Suppl 2):89.
4. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124(1):1-5.
5. Suh DH, Kim TH, Kim JW, Kim SY, Kim HS, Lee TS, et al. Improvements to the FIGO staging for ovarian cancer: Reconsideration of lymphatic spread and intraoperative tumor rupture. *J Gynecol Oncol*. 2013;24(4):352-358.
6. Kim HS, Ahn JH, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Impact of intraoperative rupture of the ovarian capsule on prognosis in patients with early stage epithelial ovarian cancer: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39:279-289.
7. Goudge CS, Li Z, Downs LS Jr. The influence of intraoperative tumor rupture on recurrence risk in Stage IC epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2009;30:25-28.
8. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet*. 2001;357:176-182.
9. Berek JS. Lymph node-positive stage IIIC ovarian cancer: A separate entity? *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(Suppl 2):18-20.
10. Cliby WA, Aletti GD, Wilson TO, Podratz KC. Is it justified to classify patients to stage IIIC epithelial ovarian cancer based on nodal involvement only? *Gynecol Oncol*. 2006;103:797-801.
11. Baek SJ, Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Stage IIIC epithelial ovarian cancer classified solely by lymph node metastasis has a more favorable prognosis than other types of stage IIIC epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2008;19:223-228.
12. Márquez A. Carcinoma epitelial del ovario. *Rev Venez Oncol*. 2005;(4):206-216.
13. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26<sup>th</sup> annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95(Suppl 1):61-92.
14. Yemelyanova AV, Cosin JA, Bidus MA, Boice CR, Seidman JD. Pathology of stage I versus stage III ovarian carcinoma with implications for pathogenesis and screening. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(3):465-469.
15. Seidman JD, Yemelyanova AV, Khedmati F, Bidus MA, Dainty L, Boice CR, et al. Prognostic factors for stage I ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2010 29(1):1-7.
16. Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjorstad K. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1990;75(2):263-273.
17. Ahmed FY, Wiltshaw E, A'Hern RP, Nicol B, Shepherd J, Blake P, et al. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol*. 1996;14(11):2968-2975.
18. Chan JK, Tian C, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J, et al. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2008;112(10):2202-2210.
19. Obermair A, Fuller A, Lopez-Varela E, van Gorp T, Vergote I, Eaton L, et al. A new prognostic model for FIGO stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;104(3):607-611.
20. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet*. 2001;357(9251):176-182.
21. Bakkum-Gamez JN, Richardson DL, Seamon LG, Aletti GD, Powless CA, Keeney GL, et al. Influence of intraoperative capsule ruptures on outcomes in stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2009;113(1):11-17.
22. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Mishima M, Nakagawa S, Yamada M, et al. Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systematic lymphadenectomy have similar survival to stage I/II patients and superior survival to other stage III patients. *Cancer*. 1998;83(8):1555-1560.

23. Kanazawa K, Suzuki T, Tokashiki M. The validity and significance of sub stage IIIC by node involvement in epithelial ovarian cancer: Impact of nodal metastasis on patient survival. *Gynecol Oncol.* 1999;73(2):237-241.
24. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: A randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(8):560-566.
25. Cliby WA, Aletti GD, Wilson TO, Podratz KC. Is it justified to classify patients to Stage IIIC epithelial ovarian cancer based on nodal involvement only? *Gynecol Oncol.* 2006;103(3):797-801.
26. Ferrandina G, Scambia G, Legge F, Petrillo M, Salutari V. Ovarian cancer patients with "node-positive-only" stage IIIC disease has a more favorable outcome than stage IIIA/B. *Gynecol Oncol.* 2007;107(1):154-156.
27. Baek SJ, Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Stage IIIC epithelial ovarian cancer classified solely by lymph node metastasis has a more favorable prognosis than other types of stage IIIC epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2008;19(4):223-228.
28. Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: A long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micro-papillary pattern and 20 with micro-invasion. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(9):1111-1128.
29. Djordjevic B, Malpica A. Ovarian serous tumors of low malignant potential with nodal low-grade serous carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(7):955-963.
30. Light RW. Physiology of pleural fluid production and benign pleural effusion. En: Shields T, LoCicero III J, Ponn RB, editores. *General Thoracic Surgery.* Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.p.687-698.

## CARCINOMA DE ANO TRATAMIENTO COMBINADO RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA 13 AÑOS DE EXPERIENCIA

SANDRA LÓPEZ VERA, NELSON URDANETA LALEE, OMAR LEÓN COLMENARES, SARA OTT ITRIAGO, LAURA RUAN SANTANDER, ENRIQUE M GUTIÉRREZ, ANDRÉS VERA GIMÓN, BELKIS LÓPEZ ZAMORA, RAÚL VERA GIMÓN

UNIDAD DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA GURVE INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA SERVICIO DE RADIOTERAPIA LA TRINIDAD CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD UNIDAD DE ONCOLÓGICA MÉDICA ARSUVE IMLF Y CMDLT. FÍSICA MÉDICA CA. CARACAS, VENEZUELA

### RESUMEN

**OBJETIVOS:** Presentar la experiencia de 10 años en tratamiento combinado radio-quimioterapia del carcinoma del ano. **MÉTODO:** Revisión retrospectiva de 96 pacientes con carcinoma del ano, tratados con radio-quimioterapia en el período 2000 a 2013. Se empleó radioterapia 2D en 19 pacientes, RTC3D en 54 y radioterapia de intensidad modulada en 23. La dosis empleada fue de 3 000-3 600 cGy para enfermedad sub-clínica de 5 040-5 400 cGy para enfermedad macroscópica y 5 940 cGy para enfermedad localmente avanzada, fracciones de 180 cGy diarias. El esquema de quimioterapia más empleado fue 5 FU-Mitomycin C. **RESULTADOS:** La mayoría de los pacientes fueron estadio II: 36,46 % y estadio IIIA: 34,37 %. 72 pacientes fueron catalogados como carcinoma epidermoide, 16 como carcinoma basaloide. La sobrevida global a los 5 años fue 79,5 %, sobrevida causa específica 81,5 %, sobrevida libre de enfermedad 63,9 %. Se observó control locorregional en 74 pacientes con seguimiento adecuado (81,08 %). La toxicidad aguda más frecuente fue dermatitis grado 3 en 57 %, interrupción temporal del tratamiento en 30 pacientes. La toxicidad crónica incluyó complicaciones cutáneas grado 3 en 2 pacientes, toxicidad grado 3 en mucosas en 3, gastrointestinales grado 4 en 2, 2 pacientes desarrollaron necrosis a nivel de cabeza femoral. **CONCLUSIONES:** El tratamiento combinado radio-quimioterapia constituye el estándar actual terapéutico de esta afección neoplásica, los resultados de sobrevida y control local de esta serie de 96 pacientes, se comparan con los obtenidos en otras instituciones.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, ano, tratamiento, radioterapia, conformada, quimioterapia, sobrevida.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** To report our 13 years' experience with concomitant radiotherapy and chemotherapy in anal carcinoma. **METHOD:** A retrospective review of 96 patients with anal carcinoma treated with concomitant radiotherapy and chemotherapy was done, in the period 2000-2013. 19 patients were treated with conventional 2D radiation therapy techniques, 54 with 3D conformal radiation therapy, and 23 with modulated intensity. Dose employed was 3 000-3 600 cGy for subclinical disease, 5 040-5 400 cGy for macroscopic disease, and 5 940 for locally advanced tumors, using 180 cGy daily fractions. The chemotherapy regimen most frequently employed was 5 FU- Mitomycin C. **RESULTS:** The majority of patients were stage II: 36.46 % and stage IIIA: 34.37 %. 72 patients were classified as squamous cell carcinoma, and 16 basaloid carcinoma. At 5 years overall survival was 79.5 %, cause specific survival 81.5 %, and disease free survival 63.9 %. Local regional control was 81.08 % in 74 patients with adequate follow up. Grade 3 acute skin toxicity was observed in 57 % with treatment interruptions in 30 patients. The chronic toxicity grade 3 skins was seen in 2 patients, grade 3 mucosal toxicity in 3 individuals, grade 4 gastro intestinal toxicity in 2, and 2 patients developed femoral head necrosis. **CONCLUSIONS:** Combined modality treatment with radio-chemotherapy represents the therapeutic standard in the anal carcinoma. The survival and local control observed in the present series of 96 patients compare with the results of other international institutions.

**KEYWORDS:** Cancer, anal, treatment, radiation therapy, conformal, chemotherapy, survival

---

Recibido: 12/11/2014 Revisado: 13/02/2015

Aceptado para publicación: 27/02/2015

---

Correspondencia: Dra. Sandra López Vera. Centro Médico Docente La Trinidad. Av. Intercomunal La

---

Trinidad, El Hatillo. Unidad Santa Inés, sótano 02.

Caracas. Tel:+582129422027. +584241116040.

---

E- mail: sandralopezvera@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

**E**l carcinoma del ano es una neoplasia infrecuente que constituye del 1 %-2 % de los tumores del colon y recto <sup>(1)</sup>. El tratamiento de estas neoplasias ha evolucionado de manera importante desde la aparición de los trabajos iniciales de Nigro y col. <sup>(2)</sup>, quienes demostraron la efectividad del tratamiento combinado con 5FU y mitomicina C (MMC) en conjunto con radioterapia a la pelvis, el cual fue usado inicialmente a título preoperatorio y al comprobarse la efectividad del mismo pudo evitarse la resección abdomino-perineal. Estos resultados iniciales y la experiencia subsecuente de diversas instituciones demostraron categóricamente que era posible evitar la cirugía radical, obteniendo altas cifras de control local y curabilidad preservando el esfínter y mejorando significativamente la calidad de vida de los pacientes.

En los últimos 30 años se han desarrollado nuevas técnicas de radioterapia que han permitido disminuir la morbilidad del tratamiento concurrente, y aunque se han desarrollado diferentes esquemas de terapia sistémica, el inicial a base de 5-FU y MMC aparentemente es el que produce mejores resultados <sup>(3)</sup>.

En nuestra institución se inicia el empleo del tratamiento combinado en el año 1985. Previamente reportamos los resultados de 7 años de 56 pacientes tratados con este esquema <sup>(1)</sup>.

El objetivo de este trabajo es presentar los resultados del tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia en pacientes con carcinoma del ano tratados en nuestra institución en el período comprendido entre los años 2000-2013.

## MÉTODO

Se realizó una revisión retrospectiva de las

historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de carcinoma del ano, tratados con radioterapia y quimioterapia en la Unidad de Radioterapia oncológica GURVE del Instituto Médico la Floresta y en el servicio de Radioterapia La Trinidad del Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT), en el período comprendido entre los años 2000-2013. Inicialmente se revisaron 100 historias clínicas, pero 4 pacientes fueron excluidos del estudio porque fueron tratados con radioterapia únicamente. En cuanto a la técnica de radioterapia utilizada, los pacientes fueron tratados en un acelerador lineal (AL) de 4 MV inicialmente y posteriormente en AL de energía dual empleando fotones de 6 y 18 MV y electrones de 12 MV para las regiones inguinales. Al principio se emplearon técnicas convencionales con 2 campos y planificación 2D en 19 pacientes, posteriormente técnica conformada con planificación 3D (RTC3D) a partir del 2002 la cual fue la modalidad más empleada en 54 pacientes, más recientemente se ha empleado radioterapia de intensidad modulada con técnica de ventana deslizante (IMRT) y terapia modulada con arcos (VMAT- RAPID ARC) en 23 pacientes (Figura 1 y 2). Los detalles de la técnica de tratamiento han sido descritos previamente <sup>(1)</sup>. Por lo general se administró una dosis de 3 000-3 600 cGy con fracciones diarias de 180 cGy a campos amplios que abarcaban el primario, las adenopatías metastásicas y los ganglios pélvicos e inguinales, y luego reducción al tumor primario y las áreas ganglionares afectadas hasta una dosis total de 5 040-5 400 cGy, y en casos con enfermedad localmente avanzada en algunas oportunidades se alcanzó una dosis de 5 940 cGy con una reducción progresiva de los campos de tratamiento, la mediana de dosis utilizada a nivel del primario y áreas ganglionares afectas fue de 5 400 cGy.

La quimioterapia fue administrada en diversos centros privados y públicos de Caracas o en algunos casos en ciudades cercanas a la capital.

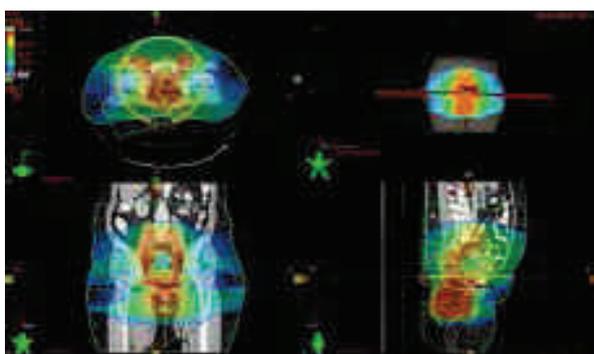
En 50 pacientes se encontró información referente al tratamiento sistémico concurrente en la historia de radioterapia, en este grupo el esquema de quimioterapia más empleado fue el régimen de 5FU- mitomicina C en 38 individuos, 5FU- cisplatino en 5, capecitabina-mitomicina en 2, capecitabina-cisplatino en 2, y mitomicina únicamente en 2 y cisplatino como droga única en 1 paciente.

Para el seguimiento, se utilizaron los datos de la historia clínica de radioterapia, y de oncología médica (ARSUVE), o se contactaron los médicos referentes, de no existir información se contactó a los pacientes por vía telefónica. La mediana de seguimiento fue de 25,27 meses, rango de 1,2 -170 meses.

Se realizó un análisis de los datos demográficos, clínicos y de la terapéutica realizada, presentando los resultados de sobrevida, control local y complicaciones del tratamiento. El análisis de la sobrevida fue hecho por el método Kaplan-Meier<sup>(4)</sup>.

## RESULTADOS

Se analizaron un total de 96 pacientes con



carcinoma del ano tratados con radioterapia y quimioterapia, entre el período de 2000-2013. En la distribución por sexo se observó un predominio en las mujeres, 76 casos vs. 20 en hombres. La edad promedio fue de 62,5 años, rango de 33 a 88 años. La evaluación inicial de los pacientes incluyó por lo general endoscopia, biopsia, perfil de laboratorio y tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis.

Para la clasificación por estadios se siguió el sistema de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*, séptima edición año 2010)<sup>(5)</sup>, la mayoría de los pacientes fueron clasificados como estadio II: 36,46 % y estadio IIIA: 34,37 % (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Clasificación por estadios.

Estadio	Nº de Pacientes	%
I	6	6,25
II	35	36,46
IIIA	33	34,37
IIIB	17	17,17
IV	5	5,21
Total	96	100

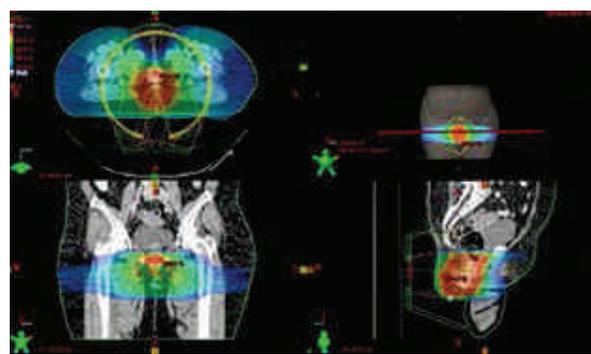


Figura 1 y 2. Femenina de 74 años de edad tratada en el año 2012 por cáncer escamoso variedad basaloide del canal anal T2N0M0. Estadio II, con quimioterapia (Nigro) más radioterapia con técnica de arcos dinámicos (VMAT-RAPID ARC), con dosis diarias de 180 cGy hasta completar 3 600 cGy dirigidos a lesión primaria y áreas ganglionares pélvicas e inguinales, posterior reducción solo al tumor primario completando 5 400 cGy. Se observa una adecuada distribución de la dosis en el área blanco (tonalidad de colores rojos) con disminución significativa en la irradiación de los tejidos normales (tonalidad verde y azul). Actualmente paciente sin enfermedad local o a distancia.

Los grupos histopatológicos fueron registrados en base a los informes de anatomía patológica, provenientes de diversos servicios de patología. No se hizo de rutina una revisión del material de biopsia. La mayoría de los pacientes (72) fueron catalogados como carcinoma epidermoide, 16 como carcinoma basaloide (Cuadro 2). En cuanto al grado de diferenciación 50 casos fueron reportados como moderadamente diferenciados, bien diferenciados 13, poco diferenciados 11 y en 22 no se reportó el grado.

**Cuadro 2.** Distribución histopatológica

Histología	Nº de pacientes	%
Adenocarcinoma	5	5,21
Carcinoma epidermoide (cloacogénico)	72	75,00
Carcinoma epidermoide (basaloide)	16	16,67
Carcinoma verrugoso	1	1,04
Carcinoma mucinoso	1	1,04
Carcinoma (tipo no reportado)	1	1,04
Total	96	100

De los 96 pacientes en estudio, se contabilizaron hasta la fecha 53 (55,21 %) pacientes vivos sin enfermedad (VSE), 10 (10,42 %) fallecieron a causa de la enfermedad (MCE), 8 (8,33 %) pacientes se encuentran vivos con enfermedad (VCE), 2 (2,08 %) fallecieron sin enfermedad, 1 (1,04 %) falleció por causa desconocida y 22 (22,92 %) se encuentran perdidos de control (se consideró perdido de control a un paciente, cuyo seguimiento es menor a un año sin haber muerto).

La sobrevida global (SG) a los 5 años fue 79,5 %, la sobrevida causa específica (SCE) 81,5 %, y la sobrevida libre de enfermedad

63,9 % (Figura 3). No se encontró una diferencia significativa en la sobrevida global a los 5 años de acuerdo al sexo, 82,9 % para mujeres y 69,7 % para los hombres (Figura 4). Asimismo, aunque la sobrevida en estadios IIIB-IV pareciera ser más desfavorable, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura 5).

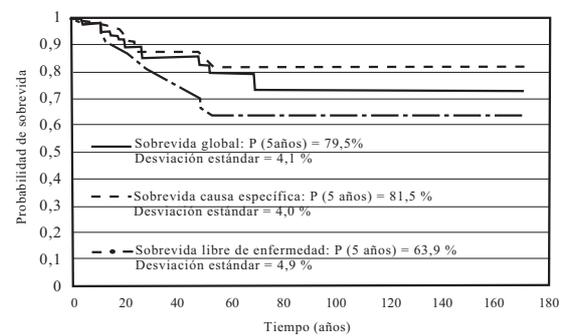


Figura 3.

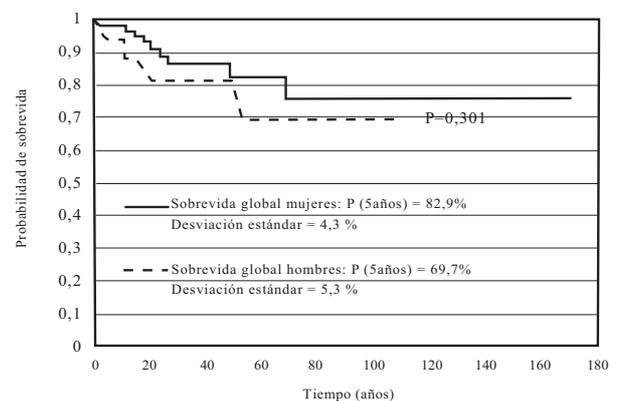


Figura 4.

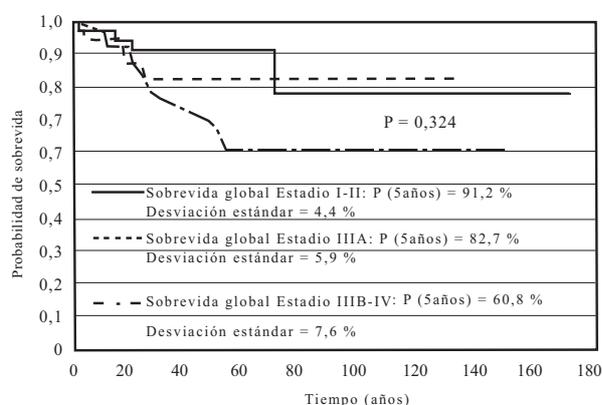


Figura 5.

En relación al control local, de 74 pacientes en quienes se obtuvo un seguimiento adecuado en 14 se observaron recidivas locorregionales, 81,08 % de control locorregional y 62,5 % para el grupo total de 96 pacientes, en 5 de 74 pacientes hubo persistencia de enfermedad y en 9 recidiva locales y/o locorregionales. El tratamiento de rescate consistió para la persistencia de enfermedad local en resección abdomino-perineal (2 pacientes) y en el resto de los pacientes tratamiento sistémico porque presentaban lesiones a distancia. Los sitios de metástasis más frecuentes fueron: hígado, pulmón y hueso, en 8, 6 y 3 pacientes, respectivamente.

### COMPLICACIONES

Las complicaciones agudas más frecuentes se observaron a nivel de piel, dermatitis grado 3 en 57 % de los pacientes, siendo necesario en 30 pacientes interrumpir temporalmente el tratamiento combinado, por la severidad de la reacción cutánea. Las complicaciones gastrointestinales agudas sobre todo diarrea, fueron en su mayoría grado 1 y 2 (Cuadro 3). En relación con la toxicidad hematológica, no

Cuadro 3. Complicaciones agudas.

Grado	Complicaciones agudas			
	Piel		Gastrointestinales	
	Nº	%	Nº	%
0	13	13,54	46	47,92
1	2	15,38	32	33,33
2	18	18,75	13	13,54
3	55	57,29	1	1,04
4	1	1,04	0	0,00
No especificado	4	4,17	4	4,17
Total	96	100	96	100

se encontraron datos suficientes en las historias clínicas, esto será objeto de revisión al actualizar el presente trabajo.

En cuanto a los efectos secundarios crónicos, 2 pacientes presentaron complicaciones cutáneas grado 3, 3 pacientes complicaciones grado 3 en mucosas, en 2 pacientes se observaron complicaciones gastrointestinales grado 4, y 2 individuos desarrollaron necrosis a nivel de cabeza femoral que amerita tratamiento quirúrgico (Cuadro 4 y 5).

Cuadro 4. Complicaciones crónicas.

Grado	Complicaciones crónicas			
	Piel		Gastrointestinales	
	Nº	%	Nº	%
0	28	29,17	31	32,29
1	12	12,50	13	13,54
2	19	19,79	15	15,63
3	2	2,08	0	0,00
4	0	0,00	2	2,08
Seguimiento < 1 año	26	27,08	26	27,08
No especificado	9	9,38	9	9,38
Total	96	100	96	100

**Cuadro 5.** Complicaciones crónicas.

Grado	Complicaciones crónicas			
	Membranas Mucosas		Hueso	
	Nº	%	Nº	%
0	54	56,30	58	60,42
1	2	2,08	0	0,00
2	2	2,08	1	1,04
3	3	3,12	0	0,00
4	0	0,00	2	2,08
Seguimiento				
< 1 año	26	27,08	26	27,08
No especificado	9	9,38	9	9,38
Total	96	100	96	100

Las dosis aplicadas a los pacientes que presentaron complicaciones de mayor gravedad fueron las siguientes: piel grado 3: 5 040 y 5 400 cGy, hueso grado 4: 5 400 cGy, y gastrointestinales grado 4: 5 040 y 5 400 cGy

## DISCUSIÓN

El tratamiento combinado radioterapia y quimioterapia, ha experimentado importantes adelantos, en diversas afecciones neoplásicas como cáncer de mama, tumores de cabeza y cuello, y tumores de vías digestivas<sup>(6)</sup>. Dentro de las neoplasias gastrointestinales, en el carcinoma del ano se ha logrado un triunfo al igual que en el carcinoma de laringe localmente avanzado, donde hoy en día es posible preservar el órgano y su función con cifras muy favorables de curación.

En el carcinoma del ano, a diferencia de otras neoplasias epiteliales, el efecto de la radioterapia en conjunto con 5 FU-mitomycin C, es muy interesante y peculiar, en el sentido que utilizando dosis del orden de 3 000 cGy en tres (3) semanas en conjunto con el esquema

mencionado de quimioterapia, se puede obtener respuesta completa de la enfermedad en un número significativo de pacientes. En las series iniciales de Nigro<sup>(2)</sup> utilizando el esquema antes señalado como tratamiento preoperatorio en 28 pacientes, en 12 pacientes sometidos a cirugía 7 no presentaron tumor residual en el espécimen, y en 14 se observó desaparición del tumor macroscópico y al reseca la cicatriz no se encontró evidencia de tumor, 75 % de respuesta completa.

Los estudios subsecuentes empleando radioterapia y 5FU-mitomycin C, reportaron cifras de control local de 66 %-83 % con sobrevida global a los 5 años de 58 %-84 %<sup>(7-11)</sup>. Posteriormente se publicaron dos trabajos aleatorios<sup>(12-13)</sup>, donde se comparó la radioterapia como tratamiento único vs., radioterapia más 5FU-mitomycin C, comprobándose la superioridad del tratamiento combinado, para mejorar el control local de la enfermedad y la sobrevida. Los resultados a largo plazo de uno de estos estudios fueron actualizados recientemente<sup>(14)</sup>. Al comparar el 5FU como droga única vs., 5FU-Mitomycin C concurrente a la radioterapia, se observaron mejores resultados con este último régimen de quimioterapia<sup>(15)</sup>. Asimismo, se ha comparado el régimen de 5FU-cisplatino con el de 5FU-mitomycin-C en conjunto con la radioterapia, encontrándose una mejoría en la sobrevida global y en la sobrevida libre de enfermedad con 5FU-mitomycin-C<sup>(16)</sup>. Se establece así este esquema como el tratamiento estándar del cáncer de ano, 5FU en infusión continua 1 000 mg/m<sup>2</sup>/d IV días 1-4 y 29-32 y mitomycin C 10 mg/m<sup>2</sup>/ IV en *bolus* día 1 y 29; de acuerdo con las normas de la NCCN, en la actualidad solo se recomienda el régimen 5FU-cisplatino, para los pacientes que presentan metástasis<sup>(3)</sup>. Por otra parte se ha encontrado que el tiempo global de tratamiento, puede comprometer el control local de la enfermedad, por tanto la quimioterapia de inducción puede

tener efectos desfavorables <sup>(17)</sup>.

Los resultados del presente estudio con 96 pacientes tratados con radioterapia y quimioterapia, con una sobrevida global de 79,5 % y sobrevida causa específica de 81,5 % a los 5 años, parecen estar de acuerdo con los reportados en los estudios antes señalados <sup>(7-13)</sup>. Uno de los inconvenientes de nuestro trabajo, fue la falta de un seguimiento adecuado en un 22,9 % de los pacientes. Por otra parte el régimen de quimioterapia fue variable, aunque la mayoría recibió 5FU-mitomicina C, debido a que los pacientes recibieron el tratamiento sistémico en diversas instituciones. En relación al control local, de 74 pacientes en quienes se obtuvo un seguimiento adecuado en 14 se observaron recidivas locorregionales, 81,08 % de control locorregional y 62,5 % para el grupo total de 96 pacientes.

Entre los factores pronósticos del cáncer del ano, uno de los más importantes es el estadio de la enfermedad; en el reporte del Instituto Nacional de Cáncer (SEER) se informa de una sobrevida a los 5 años de 65,5 %, siendo la sobrevida para enfermedad localizada de 79,7 %, la enfermedad regional 58,1 % y con metástasis a distancia 32,0 % <sup>(18)</sup>, resultados similares han sido reportados por el grupo de la Universidad de Washington, donde en una experiencia de 30 años, se encontró que la sobrevida de 5 años se correlacionó con el estadio TN <sup>(19)</sup>. En el presente estudio se encontró una sobrevida global a los 5 años de 91,2 % para los estadios I-II, 82,7 % para III-A y 60,8 % para III-B-IV, aunque la sobrevida en estos últimos estadios pareciera ser más desfavorable, esta diferencia no fue estadísticamente significativa; probablemente el menor número de pacientes con estadios avanzados explica estos resultados.

Posteriormente al trabajo inicial de Nigro y col.<sup>(2)</sup>, se han utilizado dosis más elevadas de radiación, del orden de 4 500 cGy hasta 5 900 cGy, con fracciones de 180 cGy. No se

ha demostrado que el uso de dosis superiores a 5 900 cGy sean de utilidad <sup>(3)</sup>. Sin embargo, es probable que en las lesiones precoces T1 se requieran dosis menores y en lesiones T3-T4 en donde el porcentaje de reactivación es mayor, podría considerarse escalación de la dosis de radiación con técnicas de intensidad modulada o el empleo de tratamientos sistémicos más efectivos <sup>(20)</sup>.

Las complicaciones agudas más comunes en el tratamiento combinado, se observan a nivel de la piel, siendo necesaria la interrupción temporal del tratamiento en un número significativo de pacientes, 31 % de los casos en el presente trabajo. Las complicaciones gastrointestinales agudas son menos frecuentes. Las complicaciones hematológicas no pudieron ser determinadas con precisión en esta serie, sin embargo, representan uno de los efectos secundarios más frecuentes e igualmente son causa de interrupción temporal del tratamiento combinado <sup>(16)</sup>.

Las complicaciones crónicas se pueden observar hasta en 15 % de los casos, encontrándose: fibrosis perineal asintomática, telangiectasias, sangrado rectal o vesical intermitente, incontinencia, obstrucción intestinal, diarrea crónica, dolor pélvico crónico, disfunción vesical y fracturas femorales <sup>(21)</sup>. En esta serie de 96 pacientes tratados se observaron complicaciones cutáneas grado 3 en 2 pacientes, toxicidad grado 3 en mucosas en 3, gastrointestinales en 2 y 2 pacientes desarrollaron necrosis a nivel de cabeza femoral.

Con el tratamiento combinado la función anal se mantiene en 65 %-80 % de los pacientes. Sin embargo, la pérdida de la función anal puede ser una complicación tardía del tratamiento, 2 % a 10 % de los casos requieren colostomía para su control <sup>(21)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Antonini P, Urdaneta N, De Lima FA. Cáncer de ano. En: Urdaneta N, Vera A, Peschel RE, Wilson

- LD (editores) Radioterapia oncológica enfoque multidisciplinario. 2ª edición. Caracas: Disinlimed; 2009.p.789.
2. Nigro ND, Seydel HG, Considine B, Vaitkevicius VK, Leichman L, Kinzie JJ. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. *Cancer*. 1983;51(10):1826-1829.
  3. National comprehensive cancer network: Anal carcinoma. En NCCN clinical practice guidelines in oncology. V 2 2014 Disponible en: URL: [www.nccn.org/professionals/gls/f\\_guidelines](http://www.nccn.org/professionals/gls/f_guidelines).
  4. Matthews DE, Farewell VT. Using and Understanding Medical Statistics. 4ª edición. Suiza: Karger AG; 2007.p.54.
  5. Edge SBB DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editores. AJCC Cancer Staging Manual. 7ª edición. Nueva York: Springer; 2010.
  6. Lawrence TS, Haffty BG, Harris JR. Milestones in the use of combined-modality radiation therapy and chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1173-1179.
  7. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, Wong CS, Catton CN. Epidermoid anal cancer: Treatment by irradiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:1115-1125.
  8. Schneider IH, Grabenbauer GG, Reck T, Köckerling F, Sauer R, Gall FP. Combined radiation and chemotherapy for epidermoid carcinoma of the anal canal. *Int J Colorectal Dis*. 1992;7:192-196.
  9. Doci R, Zucali R, Bombelli L, Montalto F, Lamonica G. Combined chemo-radiation therapy for anal cancer: A report of 56 cases. *Ann Surg*. 1992;215:150-156.
  10. Alla A, Kurtz JM, Pipard G, Marti MC, Miralbell R, Popowski Y, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for anal cancer: A retrospective comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27:59-66.
  11. Martenson JA, Lipsitz SR, Lefkopoulou M, Engstrom PF, Dayal YY, Cobau CD, et al. Results of combined modality therapy for patients with anal canal cancer (E7283). An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer*. 1995;76(10):1731-1736.
  12. [No authors listed]. Epidermoid anal cancer: Results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and Mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Coordinating Committee on Cancer Research. *Lancet*. 1996;348(9034):1049-1054.
  13. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: Results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol*. 1997;15:2040-2049.
  14. Northover J, Glynn-Jones R, Sebag-Montefiore D, James R, Meadows H, Wan S, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer*. 2010;102(7):1123-1128.
  15. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, et al. Role of Mitomycin in combination with Fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: Results of a phase III randomized Intergroup Study. *J Clin Oncol*. 1996;14:2527-2539.
  16. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB 3rd, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: Survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4344-4351.
  17. Ben-Josef E, Moughan J, Ajani JA, Flam M, Gunderson L, Pollock J, et al. Impact of overall treatment time on survival and local control in patients with anal cancer: A pooled data analysis of Radiation Therapy Oncology Group trials 87-04 and 98-11. *J Clin Oncol*. 2010;28(34):5061-5066.
  18. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Disponible en: URL: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>.
  19. Myerson RJ, Outlaw ED, Chang A, Birnbaum EH, Fleshman JW, Grigsby PW, et al. Radiotherapy for epidermoid carcinoma of the anus: Thirty years' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(2):428-435.
  20. Glynn-Jones R, Lim F. Anal cancer: An examination of radiotherapy strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(5):1290-1301.
  21. Haddock MG y Materson JA. Anal Carcinoma. En: Gunderson LL, Tepper JE, editores. *Clinical Radiation Oncology*. Pensilvania: Churchill Livingstone; 2000.p.747.

## **SCHWANNOMA DE LA PORCIÓN CERVICAL DEL NERVIIO FRÉNICO. PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO**

RENATA SÁNCHEZ, GÉNESIS JARA, ALEXIS SÁNCHEZ, OMAIRA RODRÍGUEZ, LUISA RAGA  
*HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS, FACULTAD DE MEDICINA, UCV*

### **RESUMEN**

Los schwannoma son tumores de origen neuroectodérmico relativamente raros. Se derivan de la vaina de los nervios periféricos, específicamente de las células de Schwann. Una alta proporción de estos tumores se desarrollan en el área de cabeza y cuello, pudiendo involucrar los pares craneales, la cadena simpática cervical o incluso el plexo braquial. Cuando afecta al nervio frénico usualmente ocurre en su porción mediastinal, siendo muy infrecuente la afectación de la porción cervical, encontrándose solo cuatro reportes de casos en la literatura. Se presenta el caso de una paciente de 73 años de edad quien presenta un tumor en la región posterolateral derecha del cuello, tratado quirúrgicamente mediante resección de la lesión con sección del tronco principal del nervio frénico que resultó tratarse de un schwannoma.

**PALABRAS CLAVE:** Schwannoma, nervio frénico, cirugía, tumor neurogénico.

### **SUMMARY**

The schwannoma are relatively rare tumors of neuroectodermal origin. They tumors arise from the sheath of the peripheral nerve, called the Schwann cells. A high proportion of these tumors developed in the head and neck area, and most of them may involve cranial nerves, the cervical sympathetic chain or the brachial plexus. When it affects the phrenic nerve, it usually occurs in the mediastinal portion of the nerve, being the cervical portion nerves is a very infrequent location; therefore, there are only four reported cases in the literature review. We present this case regards of a 73 year old woman with a presence in the right posterolateral neck a tumor, surgically treated by neoplasm excision with phrenic nerve main trunk section, finally reported as a schwannoma.

**KEY WORDS:** Schwannoma, phrenic nerve, surgery, neurogenic tumor.

---

Recibido: 30/10/2014 Revisado: 15/01/2015

Aceptado para publicación: 27/02/2015

Correspondencia: Dra. Renata Sánchez. Clínica Santa

---

---

Sofía. Torre Alfa Consultorio 9C. Caracas, Venezuela.

Tel: 58(212)9856257. E-mail: rsm35@hotmail.com

---

## INTRODUCCIÓN

**L**os schwannoma son tumores de origen neuroectodérmico relativamente raros. Se derivan de la vaina de los nervios periféricos, específicamente de las células que producen la mielina que recubre los nervios periféricos y autónomos, conocidas como células de Schwann <sup>(1)</sup>.

Con frecuencia se localizan en el área de cabeza y cuello, pudiendo afectar pares craneales, la cadena simpática o incluso el plexo braquial <sup>(2-4)</sup>. Los schwannomas del nervio frénico cervical son muy infrecuentes, encontrándose solo cuatro casos reportados en la literatura <sup>(5-8)</sup>.

Los pacientes con schwannomas a nivel cervical usualmente consultan por una masa palpable en el cuello y pueden presentar dolor o pérdida de alguna función dependiendo de cuál sea el nervio involucrado.

El diagnóstico preoperatorio usualmente es difícil y se apoya en la clínica del paciente. El estudio de imagen más recomendado es la resonancia magnética, porque puede presentar algunas imágenes características aunque poco específicas <sup>(6,9)</sup>.

La punción aspiración con aguja fina (PAAF) es de difícil interpretación, orienta el diagnóstico en tan solo un 20 % de los casos <sup>(10)</sup>.

Presentamos el caso de una paciente de 73 años de edad quien consulta al servicio de cirugía III del Hospital Universitario de Caracas, por presentar aumento de volumen progresivo en la región posterolateral derecha del cuello y región anterior del mismo (tiroides) cuya biopsia definitiva reportó schwannoma benigno e hiperplasia nodular tiroidea respectivamente.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 73 años de edad quien consulta por presentar aumento de volumen

en región posterolateral derecha del cuello, de crecimiento progresivo, no doloroso, de un año de evolución. Posteriormente se asocia a dicha sintomatología aumento de volumen en la región anterior del cuello, sin otros concomitantes, por lo que se decide su ingreso para estudio y resolución.

Antecedentes médicos de importancia: hipertensión arterial sistémica de larga data controlada y enfermedad cerebro vascular sin secuelas.

Al examen físico se evidencia cuello asimétrico con aumento de volumen de la glándula tiroides a expensas del lóbulo derecho ocupado por un nódulo de superficie lisa de 5 cm x 6 cm. En la región posterolateral derecha en íntima relación con el esternocleidomastoideo, en su tercio medio se palpa una masa de 4 cm x por 3 cm de consistencia pétreo, no dolorosa, fija a planos profundos. Resto del examen físico sin alteraciones.

Se solicita perfil tiroideo que no demuestra alteración. Se indica la realización de ecosonograma tiroideo que concluye bocio multinodular TIRADS 4b con adenopatía en nivel 3 derecho sospechosa. Se realiza PAAF de la lesión tiroidea que reporta benigno y de la lesión latero cervical que reporta degeneración quística.

Se indica tomografía de cuello corroborándose los hallazgos ecográficos descritos (Figura 1). Se solicita perfil preoperatorio y radiografía de tórax evidenciándose una elevación del hemidiafragma derecho (Figura 2). Es evaluada por neumonología indicándose espirometría que evidencia patrón mixto.

Se decide resolución quirúrgica, iniciándose el procedimiento con la biopsia excisional de lesión latero cervical, la cual mide 4 cm x 3 cm, de superficie lisa, brillante, amarillenta, en íntimo contacto con las apófisis transversas de la cuarta y quinta vértebra cervical y hacia la porción inferior se continua con una



Figura 1. Tomografía de cuello. Corte transversal.



Figura 2. Radiografía de tórax preoperatoria.

estructura blanquecina nacarada que impresiona corresponder al nervio frénico (Figura 3). Se envía a corte congelado y reportan presencia de células fusiformes inespecíficas, por lo que deciden diferir el diagnóstico. Posteriormente se realiza tiroidectomía total sin complicaciones.

En el posoperatorio inmediato la paciente presenta hipoxemia, disnea en reposo e intolerancia al decúbito. Se realiza radiografía de

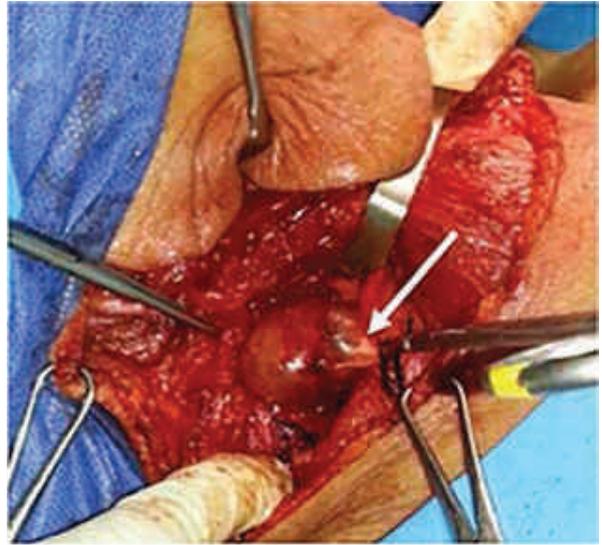


Figura 3. Cirugía: lesión de 4 cm. Señalado: estructura nacarada que corresponde con nervio frénico.

tórax que evidencia un incremento en la elevación del hemidiafragma derecho y en la espirometría persiste patrón mixto. Se inicia oxigenoterapia por mascarilla facial, terapia respiratoria y permanece en posición semisentada 45°. A las 72 h presenta mejoría de la sintomatología y se decide su egreso. Es evaluada al mes con remisión total de los síntomas, tolerando el decúbito, sin uso de oxígeno.

La biopsia definitiva de la lesión lateral del cuello reportó: schwannoma benigno, corroborado por inmunohistoquímica con positividad para S100 (Figura 4) y vimentina. La biopsia de la glándula tiroides reporta hiperplasia nodular.

## DISCUSIÓN

Los schwannomas son tumores de origen neuroectodérmico poco frecuentes, benignos en

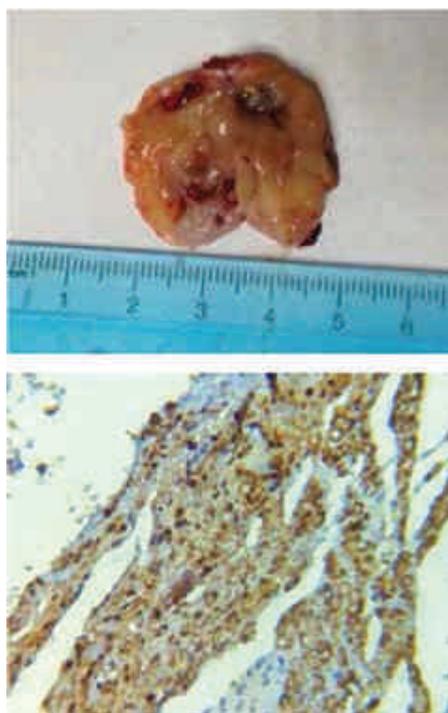


Figura 4. Anatomía patológica: aspecto macroscópico. Inmunohistoquímica: S-100.

más del 90 % de los casos <sup>(1)</sup>. Un porcentaje alto de los mismos se presentan en el área de cabeza y cuello, como lesiones palpables seguidas de síntomas neurológicos dependiendo del nervio involucrado <sup>(4,11)</sup>.

Los más frecuentes se originan en el nervio vago y la cadena simpática cervical seguida de los del plexo braquial. En cuanto a los schwannomas originados en el nervio frénico usualmente se presentan en la porción mediastinal del mismo y hasta ahora hay solo cuatro casos reportados en la literatura de schwannomas de la porción cervical del nervio frénico <sup>(5-7)</sup>. En una revisión de 30 casos de schwannoma cervical recopilados en un período de 10 años por Liu y col., ninguno se presentó en el nervio frénico <sup>(1)</sup>.

Usualmente se presentan como una masa palpable con síntomas neurológicos asociados, los síntomas obstructivos pueden ocurrir en casos en que la lesión alcanza gran tamaño <sup>(1,12)</sup>. Sin embargo, en nuestro caso la paciente solo refería el aumento de volumen sin ningún síntoma asociado. La elevación del hemidiafragma derecho como hallazgo en la radiología de tórax preoperatoria no tenía ninguna repercusión clínica al momento de la consulta.

El diagnóstico preoperatorio es muy difícil, debe sospecharse por la clínica. El método de imagen que aporta mayores ventajas es la resonancia magnética, sin embargo, su patrón no es específico. Son tumores hipointensos en T1, con intensidad heterogénea en T2 debido a la mezcla de fibrosis, hemorragia y depósitos de calcio <sup>(1,6)</sup>. La PAAF tiene una especificidad muy baja, alrededor de un 20 % <sup>(10-12)</sup>.

En este caso la paciente presenta dos patologías totalmente independientes que inicialmente llevaron a que se interpretara como una patología maligna de la glándula tiroides con enfermedad metastásica al cuello. Sin embargo, los hallazgos quirúrgicos orientaron nuestro diagnóstico hacia un tumor primario del nervio frénico, sin ninguna relación con la patología tiroidea.

El tratamiento es quirúrgico y puede ir desde una enucleación con preservación del nervio hasta resección completa de la lesión con sección del tronco principal del nervio, teniendo este último procedimiento el menor porcentaje de recidivas, pero es el que presenta mayores repercusiones posoperatorias <sup>(13-15)</sup>. En nuestro caso no fue posible preservar el nervio, sin embargo, la paciente recuperó la función respiratoria en su totalidad al mes de operada.

El schwannoma de la porción cervical del nervio frénico es una lesión muy poco frecuente que debe tenerse presente a la hora de evaluar una masa en la región posterolateral con elevación del hemidiafragma ipsilateral.

**REFERENCIAS**

1. Liu H, Yu s, Li G, Wei WI. Extra cranial head and neck schwannomas: A study of the nerve of origin. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(9):1343-1347.
2. Roh J. Resection of cervical vagal schwannoma via a post-auricular approach. *Acta Otolaryngol.* 2006;126(3):318-320.
3. Rashid M, Salahuddin O, Yousaf S, Qazi U, Yousaf K. Schwannoma of the brachial plexus; Report of two cases involving the C7 root. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj.* 2013;8(1):12.
4. Biswas D, Marnane C, Mal R, Baldwin D. Extra cranial head and neck schwannomas. A 10-year review. *Auris Nasus Larynx.* 2007;34(3):353-359.
5. De Bie G, Legrand A, Mahillon V, Lemort M, Gilles A, Saussez S. Schwannoma of the accessory phrenic nerve. *Am J Otolaryngol.* 2007;28(5):357-359.
6. Watanabe N, Morikawi K. Preoperative anticipation of origin from MRI scans in cervical phrenic schwannoma. *Auris Nasus Larynx.* 2005;32(1):85-88.
7. Mevio E, Gorini E, Sbrocca M, Artesi L, Mollace M, Castelli A, et al. Unusual case of cervical nerves schwannomas: Phrenic and vague nerve involvement. *Auris Nasus Larynx.* 2003;30(2):209-213.
8. Graham RM, Thomson E, Woodward R. Benign schwannoma of the left cervical phrenic nerve. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46(2):161-162.
9. Miller F, Wanamaker J, Lavertu O, Wood B. Magnetic resonance imaging and the management of parapharyngeal space tumors. *Head Neck.* 1996;18(1):67-77.
10. Yu G, Sack M, Baloch Z, Gupta P. Difficulties in the fine needle aspiration (FNA) diagnosis of schwannoma. *Cytopathology.* 1999;10(3):186-194.
11. Zhang H, Cai C, Wang S, Liu H, Ye Y, Chen X. Extra cranial head and neck schwannomas: A clinical analysis of 33 patients. *Laryngoscope.* 2007;117(2):278-281.
12. Moinuddeen K, Baltzer J, Zama N. Diaphragmatic eventration: An uncommon presentation of a phrenic nerve schwannoma. *Chest.* 2001;119(5):1615-1616.
13. Kim S, Kim N, Kim K, Lee J, Choi H. Schwannoma in head and neck: Preoperative imaging study and intra capsular enucleating for functional nerve preservation. *Yonsei Med J.* 2010;51(6):938-942.
14. Gilani S, Danfoth R. Intractable hiccups: A rare presentation of phrenic nerve schwannoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2012;129(6):331-333.
15. D'Souza B, Lowe A, Stewart B, Roberts T. A rare case of Schwannoma of the intra-thoracic phrenic nerve. *ANZ J Surg.* 2010;80(11):841-842.

## ADENOCARCINOMA MIXTO ENDOCERVICAL METASTÁSICO A OVARIO. RETO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

SUNANGELA ESCALONA, FÉLIX ANZOLA, MIRIAM NARANJO, MARÍA FOO, FRANCISCO MEDINA

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO (IVSS), LABORATORIO ANATOMÍA PATOLÓGICA N&G. CARACAS, VENEZUELA

### RESUMEN

**OBJETIVO:** El hallazgo de neoplasia maligna ovárica asociada a lesión endocervical con características histológicas similares, en ausencia de cualquier otro signo de enfermedad es una situación clínica controversial debido a la dificultad en la realización de diagnóstico certero y el establecimiento de tratamiento adecuado. **CASO CLÍNICO:** Paciente de 48 años dificultad respiratoria, dolor y distensión abdominal, laparotomía exploradora muestra: 2 000 mL de líquido ascítico, masas sólidas en ambos ovarios, derecho de 14 cm izquierdo con cápsula rota preoperatoria de 9,5 cm, útero de 9 cm x 7 cm x 4 cm, resto de la cavidad abdominal sin lesiones macroscópicas aparentes. Se realizó cirugía estadiadora de ovario completa en vista de características macroscópicas de la lesión y no contarse con corte congelado por tratarse de cirugía de emergencia, El estudio histopatológico reporta adenocarcinoma mixto moderadamente diferenciado de patrón endometrioide con diferenciación escamosa y mucinoso, evidenciándose en canal endocervical una lesión de 2 cm., con infiltración al cuello uterino en un 50 %, histología que corresponde a la descrita previamente para ovario, 34 ganglios linfáticos y resto de muestras tomadas sin evidencia de neoplasia. Se realiza inmunohistoquímica que reporta positiva para CK 7, CA125 y CDX2, este último focalmente y negativa para receptores de estrógeno, progesterona y CK20. **CONCLUSIONES:** Se reporta un raro caso de un adenocarcinoma endocervical asociado a tumoraciones metastásicas en ambos ovarios. La forma de su presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y seguimiento representa un especial problema de nomenclatura.

**PALABRAS CLAVE:** Tumor, adenocarcinoma, endometrioide, endocervical, ovario.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** The finding of ovarian malignancy associated with endocervical lesion with similar histological features, in the absence of any other sign of illness is controversial clinical situation due to the difficulty in the realization of an accurate diagnosis and the establishment of adequate treatment. **CLINICAL CASE:** 48 year old patient referring to shortness of breath, pain and bloating, the exploratory laparotomy shows: 2000 mL of fluid ascitic, masses solid in both ovaries, 14 cm in the right and in the left with broken capsule preoperative 9.5 cm, uterus size 9 cm x 7 cm x 4 cm with insert IUDS, rest of abdominal cavity without apparent gross lesions. We performed surgery full ovary estadiadora in view of the macroscopic characteristics of the lesion and not having cut frozen because it is an emergency surgery, the histopathological study reports mixed adenocarcinoma moderately differentiated pattern endometrioide with endometrioid pattern with squamous and mucinous, demonstrating in endocervical canal 2 cm injury with infiltration of the cervix by 50 %, histology that corresponds to that described previously for ovarian, 34 lymph nodes and other samples with no evidence of neoplasia. Reporting is performed immunohistochemistry positive for CK 7 CA125 and CDX2, and focally latter negative for estrogen receptors, progesterone and CK20. **CONCLUSIONS:** We reported a rare case of an adenocarcinoma endocervical associated tumors metastatic in both ovaries. The form of its clinical presentation, diagnosis, treatment and follow-up represents a special problem of nomenclature.

**KEY WORDS:** Tumor, adenocarcinoma, endometrioide, endocervical, ovary.

---

Recibido: 28/12/2014 Revisado: 22/02/2015

Aceptado para publicación: 30/03/2015

---

Correspondencia: Dra. Sunangela Escalona Bonilla.  
Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Urbanización

---

Los Castaños, Calle Alejandro Calvo Lairer, Planta Baja, El Cementerio, Caracas, Venezuela. Teléfono: +584166012078 E-mail: draescalona@gmail.com

---

## INTRODUCCIÓN

**E**l diagnóstico preoperatorio de una neoplasia maligna ovárica asociada a un hallazgo incidental histopatológico de una lesión endocervical con características histológicas similares, en ausencia de cualquier otro signo de enfermedad, en el contexto de una cirugía de emergencia, es una situación que supone un reto diagnóstico, para el cirujano y el patólogo. Es allí, donde la experiencia del mismo y la utilización de herramientas como la inmunohistoquímica permiten esclarecer la presencia de un adenocarcinoma endocervical con metástasis ovárica.

El adenocarcinoma endocervical constituye aproximadamente solo el 20 % del total de las patologías malignas cervicales<sup>(1-4)</sup> con un notable incremento en su frecuencia en los últimos años y su aparición en mujeres más jóvenes<sup>(1-3,5)</sup>. Se conoce que existen diferencias documentadas en los patrones de diseminación de la enfermedad en pacientes con adenocarcinoma, lo que ha sugerido en algunas series el mayor riesgo de metástasis ovárica con respecto a la histología escamosa. Sin embargo, la verdadera incidencia de metástasis ováricas en adenocarcinomas cervicales estadio IB es desconocida y requieren del examen microscópico de todos los tejidos ováricos en el momento de la conducta quirúrgica. Y solo en pocos casos, como el presentado se evidencia lesión macroscópica de gran tamaño asociado a clínica florida<sup>(6)</sup>.

Se reporta un caso de adenocarcinoma endocervical con metástasis a ovario sin afectación ganglionar evidente, corroborado por hallazgos inmunohistoquímicos, realizando además revisión de la literatura para orientar al manejo pre y posoperatorio de esta entidad.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 48 años de edad que presenta dolor

y distensión abdominal asociado a dificultad respiratoria, por lo que acude a centro médico, se indican paraclínicos que incluyen citología cervical: negativa para lesión intraepitelial o malignidad y marcadores tumorales: AFP: 3,9 ng/mL, CEA: 6,7 ng/mL CA19,9: 4,3 ng/mL, Ca 15-3: 26,2 ng/mL Ca 125: 533,1 U/mL. TAC de abdomen y pelvis (Figura 1) que concluye: ascitis universal con lesiones de aspecto y densidad mixta que no se precisa sino en la fase contrastada y muy discretamente en la fase sin contraste midiendo la del lado derecho 116 mm x 115 mm y la del lado izquierdo 95 mm x 82 mm, sin evidenciar alteraciones a nivel uterino o en resto de cavidad abdominal. En vista de tumor bilateral de ovario, asociado a cuadro clínico, es llevada a mesa operatoria, donde se realiza, cirugía estadificadora de ovario encontrándose como hallazgos: líquido ascítico: aproximadamente 2 000 mL, tumor bilateral de ovario (Figura 2) con ruptura incidental del ovario derecho que mide 14 cm x 14 cm x 5 cm y el izquierdo con cápsula rota preoperatoria de 9,5 cm x 8 cm x 5,5 cm, útero de 9 cm x 7 cm x 4 cm con DIU normo inserto, resto de la cavidad abdominal sin lesiones macroscópicas aparentes. Se recibe biopsia definitiva (Figura 3) que concluye cistoadenocarcinoma mucinoso bilateral de alto grado con invasión de la cápsula ovárica, tamaño tumoral de ovario derecho 14 cm x 14 cm x 5 cm, 5 mitosis por campo, sin invasión perivascular y perineural, ni necrosis. Trompas uterinas bilaterales sin evidencia de neoplasia. Llama la atención que en útero se evidencia: cuello uterino con adenocarcinoma moderadamente diferenciado tamaño tumoral: 2 cm x 1,5 cm x 1,5 cm. Apéndice cecal, epiplón, disección pélvica derecha e izquierda 23 ganglios linfáticos, sin evidencia de neoplasia disección inter-aorto-cava, latero-aórtica, latero-cava 11 ganglios linfáticos sin evidencia de neoplasia, líquido peritoneal negativo para malignidad. En vista, de lo antes expuesto se indica revisión de

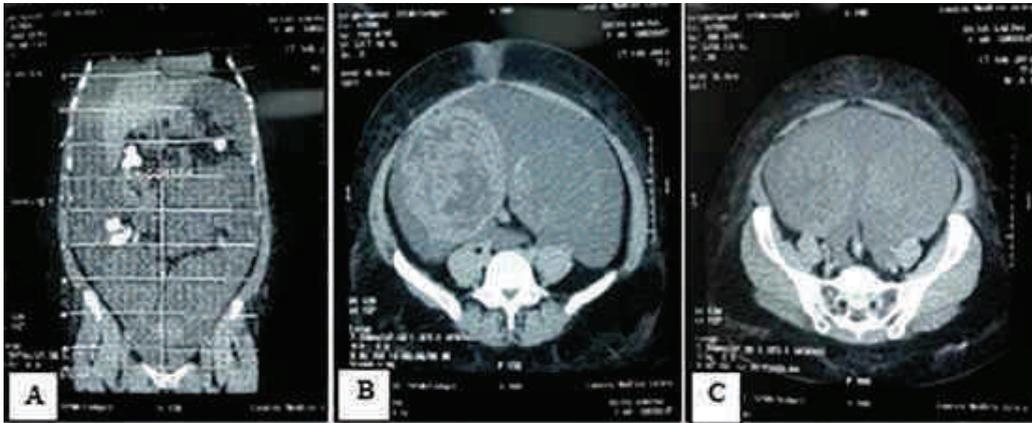


Figura 1. TAC de abdomen y pelvis A. Corte coronal. B y C. Cortes axiales.



Figura 2. Tumoración ovárica bilateral.

tumor cervical, apreciándose una penetración del estroma de 0,75 cm, equivalente a un 40 % del espesor total de la pared, con bordes de resección quirúrgicos libres de lesión. Inmunohistoquímica en cuello uterino y ovarios (Figura 4): CK7, Ca125: positivos, CDX2: positivo aislado; CK 20, receptores de estrógenos y progesterona: negativos. Concluyéndose como adenocarcinoma de cuello uterino

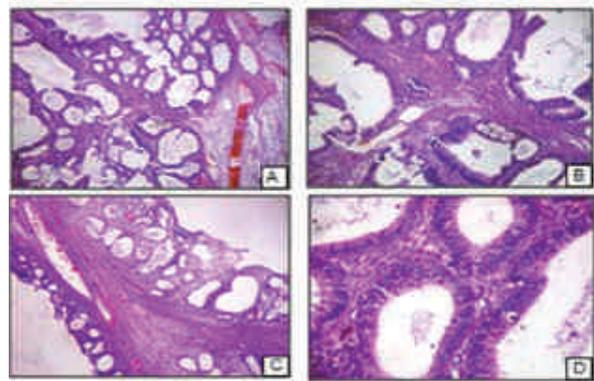


Figura 3. Cortes de Hematoxilina Eosina: A. Presencia de glándulas neoplásicas de formas variables, algunas con aspecto endometrioide y otras con mucina en la luz. (10X). B. Mayor detalle glandular. (20 X). C. Epitelio mucinoso, con presencia de mucina. (10 X). D. Detalle de pleomorfismo nuclear, secreción de las glándulas. (40X).

moderadamente diferenciado (G2) de tipo mixto endometrioide con metaplasia escamosa (50 %) y mucinoso con áreas focales de tipo intestinal (50 %) siendo referida posteriormente para terapia adyuvante con evolución satisfactoria.

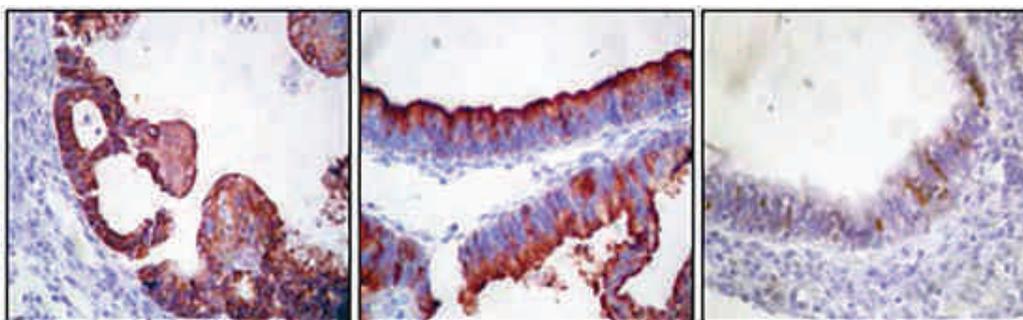


Figura 4. Inmunohistoquímica: A. CK7 positiva. B. CA125 positivo. C. CDX-2 aislado.

## DISCUSIÓN

El riesgo de metástasis ováricas en carcinomas cervicales ha sido objeto de preocupación desde que se reportaron por Mann y col.,<sup>(7)</sup> dos casos de metástasis ováricas en adenocarcinomas de cuello uterino estadio IB, otros autores, como Kjorstad y col.,<sup>(8)</sup> describieron en una serie de 150 pacientes, dos (1,3 %) con extensión ovárica en ausencia de metástasis de los ganglios linfáticos, como el caso presentado. Ambas sometidas a histerectomía radical, ooforosalingectomía, y recibieron radioterapia posoperatoria. Asimismo, Tabata y col.<sup>(9)</sup> reportan dos casos (7,7 %) de metástasis ováricas, entre 26 pacientes sometidos a histerectomía radical y linfadenectomía pélvica para el adenocarcinoma etapa IB siendo esta incidencia la mayor comparada con histología escamosa.

En una serie de autopsias<sup>(9)</sup> pero en pacientes con enfermedad avanzada que habían recibido radioterapia, quimioterapia o ningún tratamiento, hubo un hallazgo significativamente mayor de propagación ovárica entre las pacientes con adenocarcinoma 22 de 77 (28,6 %) en comparación con aquellos con tumores escamosos 104 de 597 (17,4 %).

Un estudio del GOG<sup>(6)</sup> concluye posterior a evaluar 121 mujeres, con diagnóstico de

adenocarcinoma en estadio IB que aunque las metástasis ováricas se observaron con mayor frecuencia entre los pacientes con adenocarcinomas, (2 pacientes, 1,7 %); la incidencia absoluta sigue siendo muy baja, por lo que no existen en la actualidad, diferencias significativas en el tratamiento del cáncer cervical de histología serosa comparado con el adenocarcinoma.

Norihiro y col.<sup>(10)</sup> evaluaron 82 pacientes con estadios IB y II, tratadas mediante histerectomía radical, salpingooforectomía bilateral y disección de los ganglios pelvianos, identificando la incidencia de la metástasis de ovario, más frecuentemente en la etapa II (19,0 %) que en el estadio de la enfermedad del IB (2,5 %), en el que solo una paciente presentó dicho hallazgo. Sin embargo, en el caso presentado solo se puede inferir que se trata de un estadio IB1, en vista que el tacto bimanual reportado preoperatorio por el especialista, mostraba la ausencia de invasión parametrial; pero, en vista del planteamiento diagnóstico inicial, fue realizada una histerectomía tipo 1, lo que nos impide conocer las características histopatológicas de los parametrios.

Otro aspecto interesante a evaluar es la invasión del estroma cervical, en el mismo estudio<sup>(10)</sup>, ningún paciente con invasión menor

a dos tercios internos del estroma tuvieron metástasis ovárica; mientras que 5 de 24 pacientes con invasión estromal mayor a los dos tercios (20,8 %) y 4 de 20 con invasión del parametrio (20,0 %) tenían metástasis ováricas; en el caso descrito al realizar la revisión histológica cervical la penetración del estroma de 0,75 cm, equivalente a un 40 % del espesor total de la pared, con bordes de resección quirúrgicos libres de lesión, siendo menor a los dos tercios descritos.

Igualmente reportan una mayor incidencia de metástasis ovárica se observó afectación ganglionar en 5 de 20 casos (25,0 %) y sin ella en 4 de 62 pacientes (6,5 %), demostrándose en el caso en estudio la ausencia de invasión ganglionar en los 34 ganglios disecados.

Por último, respecto a la utilidad de la inmunohistoquímica como herramienta en el diagnóstico de adenocarcinoma de ovario vs., adenocarcinoma cervical metastásico, el adenocarcinoma cervical, es por lo general negativo para ER y PR y positiva para p16, asimismo, suelen ser positivos para CK7, mientras que lo contrario es cierto de los carcinomas de ovario primarios, a excepción de los carcinomas de ovario serosos, que muestran con frecuencia el mismo inmunofenotipo como adenocarcinoma de cuello uterino<sup>(11)</sup>. La inmunohistoquímica de este caso, refleja el diagnóstico de adenocarcinoma de cuello uterino moderadamente diferenciado (G2) de tipo mixto: endometriode con metaplasia escamosa (50 %) y mucinoso con áreas focales de tipo intestinal (50 %) metastásico al ovario; por: CK7, Ca125: positivos, CDX2: positivo aislado; CK 20, receptores de estrógenos y progesterona: negativos. La positividad focal al CDX-2 explicada por la diferenciación intestinal focal<sup>(12)</sup> en un 50 %.

El adenocarcinoma de cuello uterino con metástasis ovárica en estadios clínicos tempranos, es una entidad poco común, pero que cuenta en la actualidad con una serie de factores que permiten sospechar su diagnóstico y

corroborarlo en el posoperatorio con la finalidad de ofrecer al paciente el tratamiento adyuvante y seguimiento adecuados.

## REFERENCIAS

1. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States: A 24-year population based study. *Gynecol Oncol.* 2000;78:97-105.
2. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey Jr JV, Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer.* 2004;100(5):1035-1044.
3. Sherman ME, Wang SS, Carreon J, Devesa SS. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. *Cancer.* 2005;103(6):1258-1264.
4. Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1995;59:38-44.
5. Eifel PJ, Morris M, Oswald MJ, Wharton JT, Delclos L. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Prognosis and patterns of failure in 367 Cases. *Cancer.* 1990;65(11):2507-2514.
6. Sutton GP, Bundy BN, Delgado G, Sevin BU, Creasman WT, Major FJ, et al. Ovarian metastases in stage IB carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(1Pt 1):50-53.
7. Mann WJ, Chumaas J, Amalfitano T, Westermann C, Patsner B. Ovarian metastases from stage IB adenocarcinoma of the cervix. *Cancer.* 1987;60:1123-1126.
8. Kjorstad KE, Bond B. Stage IB adenocarcinoma of the cervix: Metastatic potential and patterns of dissemination. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150(3):297-299.
8. Tabata M, Ichinoe K, Sakuragi N, Shiina Y, Yamaguchi T, Mabuchi Y. Incidence of ovarian metastasis in patients with cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 1987;28:255-261.
9. Natsume N, Aoki Y, Kase H, Kashima K, Sugaya S, Tanaka K. Ovarian metastasis in stage IB and II cervical

- adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 1999;74(2):255-258.
10. Mittal K, Soslow R, McCluggage WG. Application of immunohistochemistry to gynecologic pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(3):402-423.
  11. McCluggage WG, Shah R, Connolly LE, McBride HA. Intestinal-type cervical adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma exhibit a partial enteric immunophenotype with consistent expression of CDX2. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27(1):92-100.

## CIRUGÍA PRESERVADORA DE EXTREMIDADES EN SARCOMAS DE ALTO GRADO DE LA CINTURA ESCAPULAR

YIHAD KHALEK, LUIS PALACIOS, KATHERYNE KOURY, JHONATAN RODRÍGUEZ, YANIRA VUOLO, DANIEL LÓPEZ

SERVICIOS ONCOLÓGICOS HOSPITALARIOS IVSS, CARACAS, VENEZUELA

### RESUMEN

La cintura escapular es una frecuente ubicación de los sarcomas de alto grado (húmero proximal). Presentamos paciente masculino de 40 años que cursa enfermedad caracterizada por dolor y aumento de volumen en hombro derecho, exacerbado con actividad física, de intensidad progresiva, diagnosticándose sarcoma de células fusiformes con diferenciación miógena. Se realizó resección de tercio distal de clavícula, hemiescapulectomía y reconstrucción. Evolución satisfactoria. El resultado de biopsia definitiva es tumor mesenquimal maligno de alto grado con predominio de células fusiformes. Recibe radioterapia adyuvante. En control de octubre se evidencia progresión pulmonar por lo que inicia quimioterapia. En mayo de 2014, en vista de disminución tomográfica de la enfermedad a oligometastásica se decide toracotomía, sin embargo, el hallazgo operatorio es de múltiples lesiones menores de 0,5 cm en lóbulo superior e inferior izquierdo, pared costal y diafragma, se decide sin criterios de resecabilidad y se envía oncología médica para continuar tratamiento sistémico.

**PALABRAS CLAVE:** Cirugía, preservadora, sarcomas, escapular, radioterapia, quimioterapia.

### SUMMARY

Sarcomas constitute 1 % malignancies adults. They are comprised of more than 50 histological subtypes. Their location limb is usually 60 %. The shoulder girdle is a common location of high-grade sarcomas (proximal humerus). We present a male patient 40 years coursing disease characterized by pain increased volume in right shoulder, exacerbated by physical activity, with progressive intensity. Diagnosed: Spindle cell sarcoma with myogenic differentiation. Resection of distal clavicle, hemiescapulectomy and reconstruction was performed, satisfactory outcome. The final result of tumor biopsy is malignant mesenchymal high grade with predominant spindle cells. Receive adjuvant radiotherapy. In control pulmonary progression October so start chemotherapy is evidence. In May 2014, view of tomographic decreased to oligometastatic disease, decide thoracotomy, but the surgery finding is of multiple lesions less than 0.5 cm in the left upper and lower lobe, chest wall and diaphragm, deciding irresectability criteria and medical oncology ships to continue systemic treatment.

**KEY WORDS:** Surgery, preserved, sarcomas, scapula, radiation therapy, chemotherapy

---

Recibido: 31/01/2015 Revisado: 15/02/2015

Aceptado para publicación: 28/03/2015

Correspondencia: Dr. Yihad Khalek M. Servicios

---

---

Oncológicos Hospitalarios (IVSS) Calle Alejandro Calvo L, Urb. El Cementerio, Caracas, Venezuela.  
Tel:+584140277411. E-mail: ykhalek@hotmail.com

---

## INTRODUCCIÓN

**L**os sarcomas constituyen el 1 % de las neoplasias malignas en los adultos. Están conformados por más de 50 subtipos histológicos. Su ubicación suele ser en extremidades alrededor del 60 %.

La cintura escapular es una frecuente ubicación de los sarcomas de alto grado (húmero proximal)<sup>(1)</sup>. A la evaluación clínica se presentan con dolor, tumoración palpable, deformidad, y limitación funcional.

Actualmente es posible realizar tratamiento preservador en un 95 % de los casos<sup>(1)</sup>. Las contraindicaciones absolutas son compromiso del paquete neurovascular en el tumor o la afectación de la pared torácica. Mientras que las relativas son fracturas patológicas, procesos infecciosos y contaminación del área quirúrgica por hematoma posterior a biopsia<sup>(2-6)</sup>. El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico de esta patología visto y tratado por nosotros.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 40 años quien inicia enfermedad actual en octubre de 2012 caracterizada por dolor y aumento de volumen en hombro derecho, exacerbado con la actividad física, de intensidad progresiva, por lo que se evalúa y se realiza RMN de hombro derecho (23 de enero de 2013), evidenciando imagen sugestiva de proceso infiltrativo que compromete la escápula derecha a nivel de la espina y el acromion, con compromiso de los grupos musculares de la región. Se tomó biopsia con aguja de corte, que reporta sarcoma de alto grado (G2 según la FNCLCC) con inmunohistoquímica (IHQ): sarcoma de células fusiformes con diferenciación miógena (vimentina, CK AE1/AE3, actina de músculo liso, Ki 67 80 % de actividad proliferativa). Los estudios de extensión resultaron negativos.

Intervención quirúrgica el 10/05/2013 bajo el diagnóstico de sarcoma de alto grado de células fusiformes con diferenciación miógena de hombro derecho estadio III.

Hallazgos: tumor de partes blandas a nivel de músculos de la cintura escapular con infiltración ósea. Procedimiento: resección oncológica. Técnica Tikhoff Linberg modificada<sup>(2)</sup>, con resección parcial de la escápula, se incluye 2/3 externos de la clavícula derecha y de la cápsula articular escapulo-humeral y se realiza reconstrucción con malla de Marlex. Se solicita corte congelado de margen profundo, que resulta negativo.

La biopsia definitiva es sarcoma de partes blandas en cintura escapular derecha: tumor mesenquimático maligno de alto grado con predominio de células fusiformes, índice mitótico más de 10 por campo de mayor aumento, necrosis ausente, infiltración angiolímfática ausente. Infiltración al tejido óseo peritumoral, focalmente al borde interno y anterior (partes blandas). Clavícula y resto de los bordes sin evidencia de neoplasia.

Recibe radioterapia adyuvante 7040 cGy entre julio y septiembre de 2013, y en el control de octubre se evidencia progresión pulmonar por lo que inicia quimioterapia con adriamicina e ifosfamida por 6 ciclos cada 21 días. En mayo de 2014, en vista de disminución tomográfica de la enfermedad a oligometastásica se decide toracotomía, sin embargo, el hallazgo operatorio es de múltiples lesiones menores de 0,5 cm en lóbulo superior e inferior izquierdo, pared costal y diafragma, de las cuales se toma biopsia, se decide sin criterios de reseccabilidad y se envía oncología médica para continuar tratamiento sistémico.

## DISCUSIÓN

Las 3 fases del tratamiento quirúrgico son la resección local amplia, reconstrucción del tejido

esquelético y reconstrucción de tejidos blandos, con la finalidad de garantizar estabilidad a la cintura escapular y restaurar la función de la mano y el codo.

Se emplea de rutina la incisión *utilitarian* desarrollada por Malawer MM, la cual permite una adecuada exploración de las estructuras óseas y tejidos blandos con completa exposición de los vasos axilares y el plexo braquial <sup>(7)</sup>.

Los reparos anatómicos son anterior: clavícula- surco deltopectoral y borde antero medial del brazo; posterior: continúa incisión anterior borde axilar de la escápula.

Técnica de Tikhoff Linberg (tipo IVB) se utiliza para resección en bloque del tumor y tejido blando sano adyacente con preservación del brazo.

Primer procedimiento preservador de miembro para extremidad superior, descrito por primera vez en 1928 para sarcomas peri-escapulares, contempla originalmente resección de escápula, tercio proximal del húmero y distal de clavícula.

Los pasos quirúrgicos son: incisión *utilitarian* (abordaje anterior-posterior), resección de zona correspondiente a biopsia. Incisión anterior es utilizada para explorar vasos axilares, plexo braquial y axila, liberar pectoral mayor y menor para exponer paquete vasculo-nervioso, exposición articulación gleno-humeral, resección de la escápula, osteotomía humeral y remoción de la articulación gleno-humeral.

Las complicaciones más frecuentes son daño neuro-vascular, recurrencia tumoral, infección, necrosis de la piel y dislocación de la prótesis.

Existen un grupo de estudios que han comparado la eficacia de los tratamientos ablativos vs., los preservadores de extremidades acompañados de radioterapia adyuvante, algunos evalúan la recurrencia local, sobrevida global, calidad de vida después de resecciones preservadoras. Yang y col. <sup>(3)</sup>, en 1998, demostraron en 91 pacientes con sarcomas de alto grado que fueron

aleatorizados: 47 recibieron radioterapia (RT) posoperatoria y 44 no, el seguimiento 9,6 años con una disminución significativa en la probabilidad de recurrencia local en pacientes con RT pero no en la sobrevida global. De 50 pacientes con lesiones de bajo grado, aleatorizados, 24 a resección, 26 a resección + RT posoperatoria, baja la probabilidad de recurrencia local sin diferencia en sobrevida global.

Por su parte, Bickels J y col. <sup>(6)</sup>, en el 2002 publicaron una revisión de 134 pacientes con tumores óseos y de partes blandas de la cintura escapular hecha entre 1980 y 1997. En 110 pacientes tenían tumores malignos primarios y 12 tuvieron metástasis. 12 tumores óseos y de partes blandas benignos (agresivos) se trataron con resección preservadora de miembro. Se realizó reconstrucción de defectos óseos en 92 pacientes (húmero proximal) y 9 prótesis escapular con un seguimiento de 2 años. Resultados: función buena a excelente 75,4 % (101), moderada 17,1 % (23), complicaciones: 13 pacientes neuropraxia transitoria, 2 infecciones de la herida, 1 pérdida de la prótesis.

La evaluación preoperatoria y planificación quirúrgica es fundamental para realizar cirugía preservadora, control local asociado a buenos resultados funcionales es reportado en la mayoría de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. Meterissian SH, Reilly JA Jr, Murphy A, Romsdahl MM, Pollock RE. Soft-tissue sarcomas of the shoulder girdle: Factors influencing local recurrence distant metastases, and survival. *Ann Surg Oncol.* 1995;2(6):530-536.
2. Voggenreiter G, Assenmacher S, Schmit-Neuerburg KP. Tikhoff-Linberg procedure for bone and soft tissue tumors of the shoulder girdle. *Arch Surg.* 1999;134(3):252-257.
3. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity.

- J Clin Oncol. 1998;16(1):197-203.
4. Villalobos CE, Hayden BL, Silverman A, Choi I, Wittig JC. Limb sparing resection of the scapula and reconstruction with constrained total scapula prosthesis: A case of multicentric epithelioid hemangioendothelioma involving thde scapula and surrounding soft tissues. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(8):2321-2322.
  5. Cleeman E, Auerbach JD, Springfield DS. Tumors of the shoulder girdle: A review of 194 cases. *J Shoulder Elbow Surg.* 2005;14(5):460-465.
  6. Bickels J, Wittig JC, Kollender Y, Kellar-Graney K, Meller I, Malawer MM. Limb-sparing resections of the shoulder girdle. *J Am Coll Surg.* 2002;194(4):422-435.
  7. Malawer MM. Tumors of the shoulder girdle. Technique of resection and description of a surgical classification. *Orthop Clin North Am.* 1991;22(1):7-35.

## **MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS Y MICROARNs EN EL DIAGNÓSTICO Y TERAPIA DEL CÁNCER DE PULMÓN**

**LUIS FERNANDO TUME FARFÁN**

*LABORATORIO DE BIOQUÍMICA Y BIOTECNOLOGÍA, DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS, UNIVERSIDAD NACIONAL DE PIURA, PERÚ. LABORATORIO DE BIOTECNOLOGÍA MOLECULAR, INCA BIOTEC SAC, TUMBES, PERÚ*

### **RESUMEN**

Nuestras células tienen patrones de expresión génica que pueden ser sobre alterados y dar lugar a cáncer. La epigenética es el estudio de los cambios en la expresión génica sin originar cambios en la secuencia del ADN. Las alteraciones epigenéticas y genéticas son consideradas como dos mecanismos independientes que participan en la aparición y progresión del cáncer. Durante la última década se ha enfatizado al campo de la epigenética para buscar aplicaciones en el diagnóstico y la terapia en esta enfermedad junto con los microARNs que juegan un papel muy importante en el silenciamiento de ciertos genes frente a ciertas condiciones. En esta revisión se discuten las modificaciones epigenéticas y microARNs que son notorios en el cáncer de pulmón así como la importancia de ambos en el diagnóstico temprano de la enfermedad y terapia.

**PALABRAS CLAVE:** Epigenética, cáncer, pulmón, microARNs, terapia.

### **SUMMARY**

We know that our cells have gene expression patterns that can be on altered over and give rise lead to cancer. The epigenetic is the study of the changes in the gene expression without modifying the DNA sequence. The epigenetic and the genetic alterations are considered as two separate mechanisms involved in the onset and progression of the cancer. During the last decade have emphasized the field of the epigenetics to find applications in the diagnosis and therapy in this disease, along with microRNAs play an important role in the silencing of certain genes against certain conditions. In this review, we study and discussed the epigenetic changes and microRNAs that are notorious in the lung cancer and the importance of both in the early diagnosis of this disease and his therapy they are discussed.

**KEY WORDS:** Epigenetic, cancer, lung, microRNA, therapy.

---

Recibido: 22/09/2014 Revisado: 22/12/2014

Acceptado para publicación: 18/02/2015

---

Correspondencia: Dr. Luis F Tume F. Universidad Nacional de Piura, Perú. E-mail: luisferscr@gmail.com

---

## INTRODUCCIÓN

**E**l cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo <sup>(1)</sup>, con más de 1,6 millones de casos diagnosticados anualmente <sup>(2)</sup>. En los primeros años de la revolución de la biología molecular, la investigación del cáncer se ha centrado principalmente en los cambios genéticos (es decir, aquellos que alteran las secuencias de ADN). Aunque esto ha sido de gran utilidad en nuestra comprensión de la patogénesis y la biología del cáncer, hay otro ámbito en el proceso de carcinogénesis que no implica cambio de la secuencia de ADN, denominado epigenética <sup>(3)</sup>. En 1942, Conrad H Waddington acuñó este término. Los procesos epigenéticos son naturales y esenciales para muchas funciones del organismo, pero si se ocurren de forma incorrecta, hay efectos adversos en la salud. El notable avance en este nuevo campo ha llamado la atención debido a las posibles aplicaciones de estos nuevos avances en la medicina y diversos campos de la investigación biomédica. El resultado es una apreciación más amplia de los fenómenos epigenéticos en la etiología de enfermedades humanas comunes, en particular el cáncer.

El cáncer por ser un proceso multifactorial complejo que incluye cambios epigenéticos, se ha visto recientemente que estas alteraciones podrían utilizarse como “biomarcadores” para el diagnóstico molecular en varios tipos de cáncer, en especial el cáncer de pulmón, porque muestran ser seguros en el diagnóstico y el pronóstico, además estas alteraciones podrían ser indicadoras de exposición temprana a determinados cancerígenos potenciales como los que se encuentran en el cigarrillo <sup>(4,5)</sup>.

En general, las modificaciones epigenéticas son reversibles reordenamientos de la cromatina en las células normales que modulan la expresión

de genes, sin cambiar la secuencia de ADN. Las alteraciones de este equilibrio, que afectan principalmente a los mecanismos de la metilación del ADN, hipermetilación, acetilación de histonas, son frecuentemente implicadas en la génesis del cáncer. En las células neoplásicas, la abundancia de las histonas desacetiladas se asocia generalmente con la hipermetilación del ADN y silenciamiento de genes. Varios compuestos antineoplásicos están siendo dirigidos a las histona desacetilasa *in vitro* <sup>(6)</sup> y a otros mecanismos epigenéticos.

El objetivo de esta revisión es discutir la evidencia actual sobre las modificaciones epigenéticas que ocurren en el cáncer de pulmón, incluyendo el papel de los microRNA en la regulación de la expresión de ciertos genes, así como la importancia de estos mecanismos en el diagnóstico temprano de la enfermedad.

## DIFERENCIAS ENTRE GENÉTICA Y EPIGENÉTICA

Muchos procesos celulares, incluyendo la expresión de genes y la replicación del ADN, a menudo se rigen por mecanismos que entran en la categoría de “la genética clásica”. Esto significa generalmente que son controlados por elementos tales como promotores, potenciadores, o sitios de unión para proteínas represoras, que están presentes o ausentes en la secuencia de ADN. Un ejemplo de este tipo de regulación es el control de la expresión de un oncogén. En las células normales (no cancerosas), este gen no se expresa. Sin embargo, en una célula cancerosa, este gen podría haber adquirido una mutación, que es un cambio en la secuencia de ADN, que permite que el oncogén que se exprese, y por tanto pueden contribuir a la progresión del cáncer. Además estos mecanismos de regulación, casi todos los procesos celulares también pueden ser regulados por mecanismos epigenéticos. La palabra “epigenética” literalmente significa “además de cambios en la secuencia genética”.

Los mecanismos epigenéticos pueden ser tan importantes para los eventos biológicos como los mecanismos genéticos, y también puede dar lugar a cambios estables y heredables. Sin embargo, la gran diferencia entre la regulación genética y epigenética es que los mecanismos epigenéticos no implican un cambio en la secuencia de ADN, pero si tienen un importante papel en la modificación de la expresión génica mientras que los mecanismos genéticos implican la secuencia y los cambios o mutaciones del ADN primordial de esta secuencia <sup>(7)</sup>.

Las alteraciones epigenéticas y genéticas son consideradas como dos mecanismos independientes que participan en la carcinogénesis. La secuenciación completa del exoma de varios tipos de cáncer ha dado como resultado el inesperado descubrimiento de muchas mutaciones que inactivan a los genes que controlan el epigenoma. Estas mutaciones tienen la capacidad de alterar los patrones de metilación del ADN, modificar las histonas, reubicar a los nucleosomas. La alteración genética del epigenoma contribuye al cáncer al igual que el proceso epigenético puede causar mutaciones puntuales y desactivar los mecanismos de reparación del ADN. Esta interferencia entre el genoma y el epigenoma abre nuevas posibilidades para la terapia contra el cáncer <sup>(8)</sup>.

### **TUMORIGÉNESIS Y EPIGENÉTICA**

La tumorigénesis es un proceso progresivo complejo y multifactorial de la transformación de células normales en células malignas, se caracteriza por la acumulación de múltiples fenotipos hereditarios específicos de cáncer provocados por mutaciones y cambios epigenéticos que cambian el patrón de expresión génica. La evidencia sugiere que la exposición ambiental a sustancias naturales, agentes químicos y físicos, tienen un papel crucial en el cáncer humano. En un sentido amplio, la carcinogénesis puede ser inducida a través de mecanismos ya sean genotóxicos

o no genotóxicos, sin embargo, ambos causan importantes cambios epigenéticos. Un ejemplo de alteraciones epigenéticas inducidas por varios agentes carcinógenos químicos, son el arsénico, el 1,3-butadieno, agentes farmacéuticos y biológicos <sup>(9)</sup>. Las modificaciones epigenéticas, por ciertos mecanismos, se cree que desaparecen con cada nueva generación, durante la gametogénesis y durante el proceso de desarrollo. Sin embargo, se ha sugerido que los cambios epigenéticos pueden mantenerse al menos cuatro generaciones posteriores.

### **MODIFICACIÓN DE LAS HISTONAS**

Las modificaciones de las histonas son uno de los principales mecanismos epigenéticos que regulan la expresión de genes y cuando están desequilibrados conducen a cáncer <sup>(10)</sup>. Las histonas no son solo consideradas como proteínas simples de “embalaje de ADN”, que están sujetas a un gran número de modificaciones postraduccionales incluyendo acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación, sumoilación (modificación postraduccional implicado en diversos procesos celulares, tales como el transporte nuclear citosólico, la regulación transcripcional, apoptosis, estabilidad de proteínas, respuesta a estrés, y la progresión a través del ciclo celular), ribosilación de ADP, deiminación (citrulinación) e isomerización de la prolina. Entre estas modificaciones, la acetilación de histonas y la metilación están relativamente bien estudiadas. El estado de metilación y acetilación de residuos de lisina o arginina específicos desempeñan un papel crucial en la regulación de la expresión génica <sup>(11)</sup>.

### **METILACIÓN DEL ADN**

Los cambios epigenéticos son alteraciones en la expresión génica, independientemente de los cambios en la secuencia de ADN. Muchas modificaciones epigenéticas, tales como la metilación del ADN tienen notorios efectos en la

expresión génica. La metilación del ADN en las islas CpG silencia la expresión génica al interferir con maquinaria transcripcional. La metilación del ADN puede interferir en la progresión del ciclo celular y la diferenciación celular, porque los reguladores del ciclo celular, tales como *p16*, *p21*, *p27*, y *p53*, son silenciados por la metilación en muchos cánceres. Un ejemplo de ello es el gen receptor del ácido retinoico (RAR- $\beta$ 2), importante en la diferenciación <sup>(10)</sup>.

La metilación del ADN ocurre en los residuos de citosina en la secuencia. Está bien establecido que la metilación del ADN actúa como un represor transcripcional de la expresión génica mediante el reclutamiento de proteínas represivas como la proteína 1 de unión a Metil-CpG (MeCP1). Estas proteínas dificultan la transcripción a través del reclutamiento de otros factores tales como el complejo de remodelación del nucleosoma. En el caso de MeCP2 contribuye a la represión de la transcripción a largo plazo. La unión de estos factores proteínicos conduce a la condensación de ADN y le confieren estabilidad al cromosoma <sup>(11,12)</sup>.

Este proceso de metilación del ADN es mediado por las enzimas denominadas ADN metiltransferasas (DNMT). La DNMT3a y DNMT3b son responsables de la metilación durante la embriogénesis. DNMT1 se ha caracterizado como la metiltransferasa que mantiene la metilación del ADN entre divisiones celulares y es altamente expresada en células de cáncer <sup>(10)</sup>.

Varios estudios han demostrado que la metilación de los genes supresores de tumores conduce a su inactivación de genes y presenta un importante mecanismo de desarrollo de tumores. Las proteínas de dominio PR (PRD1-BF1 y RIZ) denominadas PRDM, son una familia de factores de transcripción de tipo Kruppel, de los cuales diecisiete son conocidos actualmente en el humano. La evidencia actual sugiere que los miembros de la familia PRDM juegan un

papel importante en la diferenciación celular y transformación maligna y que actúan como supresores de tumores. Para esto la droga 5-aza-2-dC reduce la metilación de genes de PRDM2, PRDM5, PRDM16 en las líneas celulares de adenocarcinoma de pulmón A549 y HTB-182 reduciendo subsecuentemente su crecimiento. En la línea de carcinoma de células escamosas de pulmón SK-MES-1 esta droga también ha sido probada con los mismos resultados. Consistentemente, 5-aza-2dC aumenta los niveles de ARN mensajero y expresión de las proteínas de PRDM2, PRDM5, PRDM16 <sup>(11)</sup>.

Recientes estudios de secuenciación de genomas de algunos tipos de cánceres humanos han identificado mutaciones específicas del tumor en los genes que codifican proteínas que funcionan en la regulación de la cromatina, aunque su importancia funcional no siempre ha sido clara. Un estudio realizado por Zhu y col. <sup>(12)</sup> han identificado mutaciones en la histona-lisina-N-metiltransferasa *SETD2*, demostrando que estas mutaciones cooperan con otras aberraciones genéticas en la leucemia <sup>(13)</sup>.

La metilación del ADN puede contribuir al desarrollo de la resistencia endocrina adquirida, porque la ablación hormonal es el tratamiento de elección para los tumores de mama sensibles a las hormonas, pero hasta el 40 % de los pacientes inevitablemente presentan recaída, y estos tumores refractarios de la hormona a menudo tienen un mal pronóstico. Como alternativa, los tratamientos deben centrarse en seleccionar subpoblaciones resistentes con estas alteraciones epigenéticas <sup>(14)</sup>.

La metilación reversible de citosinas puede ser con medida precisión por diversos métodos moleculares y patrones de metilación del ADN que están vinculados a importantes vías tumorigénicas. Los cambios en la metilación clínicamente relevantes son conocidos en cánceres humanos comunes tales como el de cuello uterino, próstata, mama, colon, vejiga,

estómago y pulmón. La metilación diferencial puede tener un papel central en el desarrollo y el resultado de la mayoría de los tumores malignos humanos. El advenimiento de secuenciación de última generación permitirá analizar el epigenómica junto con herramientas bioinformáticas para revelar un gran número de nuevos objetivos para el pronóstico y la intervención terapéutica <sup>(12-15)</sup>.

Zhang y col. <sup>(16)</sup> encontraron una alta frecuencia de nueve genes metilados (APC, CDH13, KLK10, DLEC1, RASSF1A, EFEMP1, SFRP1, RAR $\beta$  and p16(INK4A) en NSCLC, también casos de fenotipo positivo metilador de islas CpG fue detectado en 65,38 % (51/78) de tejidos de NSCLC, mientras que solamente solo en 1,28 % (1/78) de tejidos normales adyacentes. Esta metilación aberrante está asociada con etapas avanzadas, metástasis linfática y poca supervivencia. Este fenotipo con metilación de las islas CpG también muestra una alta frecuencia de hipermetilación específica de tumores en el plasma de pacientes con NSCLC. Comparando con plasmas libres de cáncer y un conjunto de 5 genes (APC, RASSF1A, CDH13, KLK10 y DLEC1) se logra una sensibilidad de 83,64 % y una especificidad de 74,0 % para el diagnóstico de cáncer.

La metilación de la triada de histidina frágil (FHIT), dominios de las proteínas Ras y genes del receptor beta del ácido retinoico (RAR $\beta$ ) pueden ser relacionados con la progresión de la oncogénesis pulmonar <sup>(17)</sup>; lo que indica que podrían usarse como biomarcadores para el pronóstico y seguimiento de la enfermedad <sup>(18)</sup>. Kim y col. <sup>(19)</sup> encontraron que la hipermetilación de los genes p16, RARbeta, H-caderina, y dominios de las proteínas Ras no fueron asociados con pacientes seniles y fumadores, mientras que la hipermetilación de los promotores de los genes FHIT genes ocurre en este tipo de pacientes. Un total del 68 % de muestras de lavados bronquiales de 85 pacientes con NSCLC mostró metilación

de al menos uno de los genes p16, RARbeta, H-caderina, y Ras. Mientras que en muestras de una población Egipcia fueron 53,6 % para FHIT, 25 % para la transferasa de glutatión (GSTP1), y 0 %. La hipermetilación de los genes FHIT tiene una alta correlación significativa con los pacientes fumadores <sup>(20)</sup>.

La proteína transmembrana con un solo dominio tipo EGF y dos dominios de folistatina (TMEFF2) se silencia epigenéticamente en numerosos tipos de tumores, lo que sugiere un papel potencial como supresor de tumores. TMEFF2 tiene diferentes patrones de metilación en el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) en comparación con tejidos normales. Lee y col. <sup>(21)</sup> encontraron un 52 % de metilación de TMEFF2 en los tejidos tumorales, en particular adenocarcinomas. La metilación de este gen es significativamente más frecuente en los tumores sin mutación de EGFR que aquellos con mutación de EGFR. La metilación de esta proteína proteína podría ser usada en el diagnóstico de este tipo de cáncer de pulmón.

Las anomalías en el gen H-cadherina se han reportado en varios tumores malignos humanos, incluyendo NSCLC. La metilación aberrante del promotor H-cadherina también ha sido reportado en NSCLC. Existe una asociación entre la metilación del H-cadherina y la progresión tumoral en este tipo de cáncer, pero no tenía importancia pronóstica en pacientes con NSCLC en estadio temprano de la patología. La metilación del gen de la H-cadherina se observó en el 43 %. La prevalencia de la metilación del H-cadherina se asoció significativamente con el estadio patológico y se observó en el 44 % de los pacientes con enfermedad en estadio I, en el 23 % de los pacientes con enfermedad en estadio II, en el 59 % de los pacientes con estadio III, y en el 88 % de los pacientes con enfermedad en estadio IV. Sin embargo, la metástasis a los ganglios linfáticos se relaciona inversamente con la metilación H-cadherina <sup>(22)</sup>.

### HISTONA-LISINA N-METILTRANSFERASA

La senescencia de células de fibroblastos de pulmón humano se asocia con grandes cambios en el perfil de expresión de genes, incluyendo la expresión diferencial de los reguladores epigenéticos y transcripcionales. Entre ellos, la histona-lisina N-metiltransferasa y juega un papel en la limitación de la inestabilidad genómica en células en división se regula a la baja en células senescentes, en correlación con una disminución en trimethylation H3K9 global, reducida niveles de H3K9me3 en regiones de secuencias de ADN repetitivo, como los satélites y los elementos de transposición <sup>(23)</sup>.

### DEACETILASAS DE HISTONAS

Las deacetilasas de histonas en el cáncer de pulmón también podrían servir para el diagnóstico temprano, porque son indicadores de cambios epigenéticos, debido a su función de alterar la estructura del cromosoma variando la accesibilidad de los factores de transcripción. Los niveles elevados de histona desacetilasas (HDACs) tienen una gran correlación en la progresión del cáncer de pulmón <sup>(24)</sup>.

### HIPERMETILACIÓN

En el cáncer hay un número de genes con hipermetilación aberrante que se asocian con la recurrencia de la enfermedad. Es evidente que la hipermetilación aberrante inactiva los genes relacionados con el control del ciclo celular, apoptosis, y la reparación del ADN (por ejemplo, la pérdida de expresión *MLH1* tienen un papel importante en la carcinogénesis y estos hallazgos sirven como enfoques para la prevención, el diagnóstico, la evaluación de riesgos, y el tratamiento de la enfermedad). Los análisis para la detección tienen alta sensibilidad para la identificación de las células cancerosas en muestras de esputo, sangre y biopsia. Hay muchos intentos de utilizar inhibidores de la

metilación como agentes contra esta patología, y las anomalías epigenéticas útiles como biomarcadores de la sensibilidad a los fármacos contra el cáncer y para identificar las características biológicas de las células tumorales para determinar las mejores opciones de tratamiento basadas en la hipermetilación. Por ejemplo, la hipermetilación aberrante del gen *CHFR* se correlaciona con la sensibilidad celular a los inhibidores de microtúbulos, y esto puede ser útil en el tratamiento de cáncer endometrial tipo I. Un objetivo primordial de la epigenética es identificar el tipo de metilación hereditaria responsable del cáncer para mejorar el diagnóstico y el tratamiento basado en el control de la metilación <sup>(25)</sup>.

La hipermetilación de las islas CpG es un fenómeno observado comúnmente durante el desarrollo y progresión de los tumores humanos. En el diagnóstico se ha propuesto la detección de islas CpG metiladas en materiales biológicos fácilmente accesibles, tales como el suero, tiene el potencial de ser útil para el diagnóstico temprano de cáncer. La mayoría de los métodos utilizados actualmente para detectar islas CpG metiladas se basan en la conversión de bisulfito de sodio de ADN genómico, seguido de reacciones de PCR. Rauch y col. <sup>(26)</sup> describen un método, ensayo de recuperación de la isla de CpG metiladas (MIRA) que no depende de la utilización de bisulfito de sodio, pero tiene sensibilidad y especificidad similar a los enfoques basados en bisulfito. Por este método, se ha logrado evaluar la metilación del gen de supresión tumoral *RARβ2* en el ADN circulante en el cáncer de pulmón, especialmente NSCLC <sup>(27,28)</sup>. Esta hipermetilación puede detectarse utilizando 1 ng de ADN o 3 000 células. MIRA es una técnica específica y sensible, pero no laboriosa que puede ser clínicamente útil en la detección y diagnóstico de cualquier enfermedad asociada a la metilación del ADN, incluyendo el cáncer de pulmón.

El fenotipo metilador de islas CpG se ha

reportado que ser útil para predecir el pronóstico y respuesta al tratamiento en una variedad de tipos de tumores, pero no queda claro si CIMP es un fenómeno universal a través de neoplasia humana específicamente en el cáncer de pulmón o si debe haber definiciones específicas del cáncer del fenotipo <sup>(29)</sup>.

Detección en la metilación del ADN genómico en sangre sería una ventaja en el diagnóstico precoz. Zhang y col. <sup>(30)</sup> desarrollaron un método de diagnóstico en trabajadores de hornos de coque. El y su equipo recogieron muestras de orina y de células mononucleares de sangre periférica (CMSP). Encontraron que los genes p14 (ARK) y p16 (INK4a) presentaban altas tasas de metilación. Este estudio indica que los agentes cancerígenos ambientales alteran los patrones de metilación de genes implicados en muchos procesos celulares que su silenciamiento epigenético conduce a cáncer.

Otros estudios han encontrado una hipermetilación en 10 genes (DAPK, FHIT, H-cadherina, MGMT, p14, p16, RAR-beta, RASSF1A, RUNX3, y TIMP-3) en los casos de NSCLC por PCR específica de metilación (MSP). Las frecuencias de metilación de los 10 genes examinados en el CPNM fueron 26 % para DAPK, 34 % para FHIT, 26 % para H-cadherina, 14 % de MGMT, 8 % para p14, 27 % para p16, 38 % para RAR-beta, 42 % para RASSF1A, 25 % para RUNX3, y el 12 % para TIMP-3. Clínicopatológicamente, se encontró que los pacientes con todos los estadios de la enfermedad que tenían RASSF1A positivo, RUNX3, o estado de metilación H-cadherina tienen una más corta supervivencia, en comparación con los pacientes con un estado negativo de metilación para los genes (RASSF1A, RUNX3, H-cadherina) <sup>(31)</sup>.

Otros genes que pueden encontrarse hipermetilados en pacientes con cáncer pulmón son CHRNA3 (receptores colinérgicos, nicotínico alfa 3) y el gen de la transcriptasa reversa de telomerasa (TERT) con cambios de

expresión significativos. El tratamiento con decitabina origina la reducción de los niveles de metilación de ciertos promotores de genes, los niveles de transcripción elevados de CHRNB4 y CHRNA3, y una ligera regulación a la baja de TERT. La desregulación epigenética del gen de la subunidad del receptor nicotínico de la acetilcolina (nAChR) los genes que en el caso de CHRNB4 está fuertemente asociado con la susceptibilidad al cáncer y un impacto funcional en el potencial tumorigénico <sup>(32,33)</sup>.

### **MICROARNS EN EL CÁNCER DE PULMÓN**

Los microARN (miRNA) son una clase de moléculas de ARN de 21 a 23 nucleótidos aproximadamente que juegan un papel crítico en la regulación de varios tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de pulmón humano. Entre ellos, miR-26a se ha identificado como un regulador relacionado con el tumor en varios cánceres, pero sus propiedades fisiopatológicas y correlación con el desarrollo de cáncer de pulmón humano son consistentes en algunas etapas de la enfermedad <sup>(34)</sup>. Hay varios mecanismos de regulación postranscripcional de los microARNs donde origina diferencias de expresión, inhibe la proliferación celular, la apoptosis inducida, y la metástasis. Zhang y col. <sup>(35)</sup> demostraron que los miR-26a y miR-26b tienen un papel importante en el bloqueo de la proliferación, la migración y la invasión de las células del cáncer de pulmón. Es importante destacar que la expresión de ambos miR-26a/b se reduce significativamente en las muestras de tejido de cáncer de pulmón humano en comparación con los tejidos normales adyacentes.

Así como la hipometilación del genoma es una alteración epigenética común en tumores humanos, donde a menudo conduce a la activación aberrante de un grupo de genes específicos de la línea germinal, comúnmente se conoce como "genes de la línea germinal del cáncer". El

transcriptoma la línea germinal del cáncer (CT-GABRA3) muestra una activación dependiente de la hipometilación del ADN en diversos tumores, incluyendo melanoma y carcinoma de pulmón. Pero además, es importante destacar que, CT-GABRA3 alberga un microARN (miR-105), que ha sido recientemente identificado como un promotor de la metástasis del cáncer por su capacidad de debilitar las barreras endoteliales vasculares seguido de la secreción de vesículas extracelulares que contienen material genético que se cree que contienen microARNs que participan en la progresión del cáncer de pulmón y otros tipos de cáncer <sup>(36)</sup>.

La sobreexpresión del potenciador de la proteína homólogo zeste 2 (EZH2) se ha encontrado en una amplia gama de tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Los microARNs (miRNAs) pueden regular también la expresión de este gen tales como el microARN-101 (miR-101). La reducción de expresión de miR-101 está asociada con la sobreexpresión de EZH2 en los tejidos tumorales de NSCLC. En experimentos en donde se ha inducido a la expresión de miR-101 en células con sobreexpresión de EZH2 conduce a la reducción de la proliferación y invasión de células NSCLC aumentando su sensibilidad de estas células malignas a la apoptosis mediada por paclitaxel a través de la inducción de la expresión de la proteína pro-apoptótica Bim <sup>(37)</sup>. Otro microARN que tiene importantes implicancias en el diagnóstico y el tratamiento es miR-451 en correlación con la diferenciación del tumor, estadio patológico y la metástasis de los ganglios linfáticos; este regula la supervivencia de las células de NSCLC en parte a través de la regulación a la baja de la proteína relacionada con Ras-14 (RAB14) <sup>(38)</sup>.

La kinasa 1 tipo Polo (Plk1) también es regulada por microARNs. Es altamente expresada en muchos cánceres humanos y regula los pasos críticos en el proceso de mitosis. MiR-

100 es regulado a la baja significativamente en los tejidos con cáncer de pulmón con una esperanza de vida mínima que mayormente está en tumores avanzados con metástasis en los ganglios linfáticos de los pacientes. Un estrategia terapéutica sería imitar a miR-100, es decir, lograr que las células expresen este microARN para conducir a la inhibición del crecimiento en este tipo de cáncer <sup>(39)</sup>.

Los biogénesis y actividad de los microARNs puede ser muy bien regulada, tal es el caso del regulador inmune de mamíferos MCPIP1 (Zc3h12a RNasa) actúa como un supresor de la actividad de microARN, lo que se ha sugerido que MCPIP1 podría tener un importante rol en la regulación de microARNs que participan en la progresión del cáncer. Con ensayos de interacciones microRNA-mRNA, se logró establecer que MiR-124, MiR-133a y miR-203 funcionan como microRNAs supresores de tumores silenciados por la metilación del ADN en ciertos tipos de cáncer. Los microRNA asociados a la senescencia tales como el miR-22, suprimen el crecimiento tumoral y la metástasis. El potencial terapéutico de estos y otros microARNs en conjunto podrían usarse para prevenir y tratar el cáncer de pulmón o también sensibilizarlos frente a agentes terapéuticos convencionales <sup>(40)</sup>.

El tratamiento con Tricostatina A, un inhibidor de las histona deacetilasas (HDAC) también restaura los niveles de expresión de miR-373 en las células cancerosas. La transfección de miR-373 en estas células reduce los niveles de expresión marcadores mesenquimales, típicos en el cáncer avanzado. IRAK2 y LAMP1 son blancos de miR-373. La inhibición de estos dos genes mostró efectos biológicos similares a los la sobreexpresión de miR-373 <sup>(41)</sup>.

### **FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN GATA2 EPIGENÉTICAMENTE REPRIMIDO EN CÁNCER DE PULMÓN**

GATA2 fue descrito recientemente como

un factor de supervivencia crítico y objetivo terapéutico el cáncer de pulmón con mutaciones en KRAS. Ensayos *in vitro* se han utilizado para estudiar la represión GATA2 en la supervivencia celular y durante la transformación inducida por carcinógenos como el tabaco. El promotor de GATA2 no es metilado en células normales, pero notablemente metilado en tumores de pulmón (96 %) y líneas celulares de NSCLC (97 %) <sup>(42)</sup>.

### **EPIDEMIOLOGÍA EPIGENÉTICA EN EL CÁNCER DE PULMÓN**

Epidemiología epigenética incluye el estudio de la variación en los rasgos epigenéticos y el riesgo de enfermedad en las poblaciones. Su aplicación al campo del cáncer ha proporcionado información sobre cómo el estilo de vida y los factores ambientales que influyen en la epigenoma y cómo epigenética eventos pueden estar implicados en el proceso de neoplasia pulmonar. Además, tiene el potencial de traer beneficio a los pacientes a través de la identificación de marcadores de diagnóstico que permitan la detección precoz de la enfermedad y los marcadores de pronóstico que puede informar sobre estrategias de tratamiento apropiadas. Sin embargo, hay una serie de problemas asociados con la realización de dichos estudios, y con la identificación de biomarcadores que se puede aplicar a la práctica clínica <sup>(43)</sup>.

### **DETECCIÓN DE CAMBIOS EPIGENÉTICOS EN SANGRE Y ESPUTO**

El análisis de mutaciones epigenéticas en la sangre de ADN circulante (circDNA) es una tendencia prospectiva para la creación de métodos no invasivos para el diagnóstico, debido a las alteraciones en los patrones de metilación del ADN son algunos de los eventos más tempranos y más comunes en la tumorigénesis y puede proporcionar una nueva forma de monitorización del tratamiento en el cáncer de eficiencia <sup>(44)</sup>. El uso de enfoque diferente basado en la selección de

las secuencias de ADN circulante hipermetiladas por medio de la proteína de unión a ADN-grupo metil (ensayo de recuperación de la isla CpG metilado). Kapitskaya y col. <sup>(45)</sup> evaluaron la metilación para el gen de supresión tumoral RARβ2 en ADN circulante en el cáncer de pulmón de células no pequeñas y detectó una mayor metilación de este gen en los pacientes con este cáncer en comparación con donantes.

Recientemente se ha sugerido una manera de explorar la hipermetilación del ADN en el esputo o por su capacidad diagnóstica complementaria, no invasiva en el cáncer de pulmón. Hubers y col. <sup>(46)</sup> utilizaron muestras de esputo de 20 pacientes con cáncer para detectar hipermetilación del ADN. Ellos encontraron hipermetilación en los genes RASSF1A (supresor tumoral), citoglobina (proteína pulmonar), PHACTR3 (regulador de fosfatasa y actina 3), 3OST2 (3-O-sulfotransferasa 2) y PRDM14 (regulador transcripcional), en donde la combinación de la hipermetilación de RASSF1A y 3OST2 tuvo una sensibilidad del 85 % con una especificidad del 74 %. La hipermetilación RASSF1A en el esputo y aliento exhalado son complementarios para el diagnóstico del cáncer de pulmón, con una sensibilidad del 100 %, pero aún estos hallazgos debe ser validados aún más.

Al igual que RASSF1A existen muchos más genes supresores de tumores (TSG) que su silenciamiento por mecanismos epigenéticos pueden servir como marcadores clínicos para la detección de la enfermedad, la progresión y la respuesta terapéutica. Esta hipermetilación y silenciamiento de TSG en todo el genoma son características comunes de las células cancerosas. Los métodos de diagnóstico podrán detectar la metilación aberrante de los promotores de estos genes en pacientes con NSCLC en muestras de sangre y esputo <sup>(47)</sup>.

La complejidad del genoma está regulada por mecanismos epigenéticos, que proporcionan la base para la diferenciación, el desarrollo y la

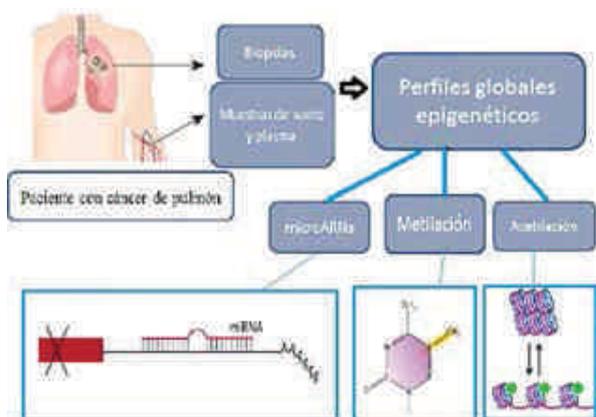


Figura 1. Cambios epigenéticos comúnmente observados en el cáncer de pulmón.

homeostasis celular. La evidencia sugiere que en el cáncer de pulmón aparecen una variedad de cambios epigenéticos que se producen en las primeras etapas de la enfermedad y mutaciones genéticas paralelas. Los cambios de la metilación del ADN, acetilación de histonas, microARNs pueden servir como marcadores de diagnóstico, pronóstico y como blancos terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad debido a la reversibilidad de estos cambios epigenéticos que sea posible tratar el cáncer de pulmón con inhibidores de metiltransferasa de ADN e inhibidores de histona desacetilasa.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Financiamiento: el autor no recibió patrocinio para realizar este manuscrito.

## REFERENCIAS

- Ahuja N, Easwaran H, Baylin SB. Harnessing the potential of epigenetic therapy to target solid tumors. *J Clin Invest*. 2014;124(1):56-63.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
- Goel A, Boland CR. Epigenetics of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2012;143(6):1442-1460.
- Koturbash I, Beland FA, Pogribny IP. Role of epigenetic events in chemical carcinogenesis: A justification for incorporating epigenetic evaluations in cancer risk assessment. *Toxicol Mech Methods*. 2011;21(4):289-297.
- Herceg Z, Lambert MP, van Veldhoven K, Demetriou C, Vineis P, Smith MT, et al. Towards incorporating epigenetic mechanisms into carcinogen identification and evaluation. *Carcinogenesis*. 2013;34(9):1955-1967.
- Santini V, Gozzini A, Ferrari G. Histone deacetylase inhibitors: Molecular and biological activity as a premise to clinical application. *Curr Drug Metab*. 2007;8(4):383-393.
- Hassler MR, Egger G. Epigenomics of cancer: Emerging new concepts. *Biochimie*. 2012; 94(11):2219-2230.
- You JS, Jones PA. Cancer genetics and epigenetics: Two sides of the same coin? *Cancer Cell*. 2012;22(1):9-20.
- Pogribny IP, Rusyn I. Environmental toxicants, epigenetics, and cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2013;754:215-232.
- Waldmann T, Schneider R. Targeting histone modifications: Epigenetics in cancer. *Curr Opin Cell Biol*. 2013;25(2):184-189.
- Tan SX, Hu RC, Tan YL, Liu JJ, Liu WE. Promoter methylation-mediated downregulation of PRDM5 contributes to the development of lung squamous cell carcinoma. *Tumour Biol*. 2014;35(5):4509-4516.
- Zhu X, He F, Zeng H, Ling S, Chen A, Wang Y, et al. Identification of functional cooperative mutations of SETD2 in human acute leukemia. *Nat Genet*. 2014;46(3):287-293.
- Lokody I. Epigenetics: Histone methyltransferase mutations promote leukemia. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(4):214-215.
- Trimarchi MP, Mouangsavanh M, Huang TH. Cancer epigenetics: A perspective on the role of DNA methylation in acquired endocrine resistance. *Chin J Cancer*. 2011;30(11):749-756.
- Lorincz AT. Cancer diagnostic classifiers based on quantitative DNA methylation. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014;14(3):293-305.
- Zhang JG, Guo JF, Liu DL, Liu Q, Wang JJ. MicroRNA-101 exerts tumor suppressive functions in non-small cell lung cancer through directly targeting

- enhancer of zeste homolog 2. *J Thorac Oncol*. 2011;6(4):671-678.
17. Li W, Deng J, Tang JX. Combined effects methylation of FHIT, RASSF1A and RAR $\beta$  genes on non-small cell lung cancer in the Chinese population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(13):5233-5237.
  18. Li W, Deng J, Jiang P, Zeng X, Hu S, Tang J. Methylation of the RASSF1A and RAR $\beta$  genes as a candidate biomarker for lung cancer. *Exp Ther Med*. 2012;3(6):1067-1071.
  19. Kim JG1, Park MT, Heo K, Yang KM, Yi JM. Epigenetics meets radiation biology as a new approach in cancer treatment. *Int J Mol Sci*. 2013;14(7):15059-15073.
  20. Haroun RA, Zakhary NI, Mohamed MR, Abdelrahman AM, Kandil EI, Shalaby KA. Assessment of the prognostic value of methylation status and expression levels of FHIT, GSTP1 and p16 in non-small cell lung cancer in Egyptian patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(10):4281-4287.
  21. Lee SM, Park JY, Kim DS. Methylation of TMEFF2 gene in tissue and serum DNA from patients with non-small cell lung cancer. *Mol Cells*. 2012;34(2):171-176.
  22. Kim JS, Han J, Shim YM, Park J, Kim DH. Aberrant methylation of H-cadherin (CDH13) promoter is associated with tumor progression in primary non-small cell lung carcinoma. *Cancer*. 2005;104(9):1825-1833.
  23. Sidler C, Woycicki R, Li D, Wang B, Kovalchuk I, Kovalchuk O. A role for SUV39H1-mediated H3K9 trimethylation in the control of genome stability and senescence in WI38 human diploid lung fibroblasts. *Aging (Albany NY)*. 2014;6(7):545-563.
  24. Tang W, Kuruvilla SA, Galitovskiy V, Pan ML, Grando SA, Mukherjee J. Targeting histone deacetylase in lung cancer for early diagnosis: (18)F-FAHA PET/CT imaging of NNK-treated A/J mice model. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;4(4):324-332.
  25. Muraki Y, Banno K, Yanokura M, Kobayashi Y, Kawaguchi M, Nomura H, et al. Epigenetic DNA hypermethylation: Clinical applications in endometrial cancer (Review). *Oncol Rep*. 2009;22(5):967-972.
  26. Rauch T, Pfeifer GP. Methylated-CpG island recovery assay: A new technique for the rapid detection of methylated-CpG islands in cancer. *Lab Invest*. 2005;85(9):1172-1180.
  27. Hua F, Fang N, Li X, Zhu S, Zhang W, Gu J. A mega-analysis of the relationship between RAR $\beta$  gene promoter methylation and non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2014;9(5):e96163.
  28. Kapitskaya KY, Azhikina TL, Ponomaryova AA, Cherdyntseva NV, Vlasov VV, Laktionov PP, et al. MIRA analysis of RAR $\beta$ 2 gene methylation in DNA circulating in the blood in lung cancer. *Bull Exp Biol Med*. 2014;157(4):516-519.
  29. Hughes LA, Melotte V, de Schrijver J, de Maat M, Smit VT, Bovée JV, et al. The CpG island methylator phenotype: What's in a name? *Cancer Res*. 2013;73(19):5858-5868.
  30. Zhang H, Li X, Ge L, Yang J, Sun J, Niu Q. Methylation of CpG island of p14(ARK), p15(INK4b) and p16(INK4a) genes in coke oven workers. *Hum Exp Toxicol*. 2014;pii: 0960327114533576 [Epub ahead of print].
  31. Yanagawa N, Tamura G, Oizumi H, Kanauchi N, Endoh M, Sadahiro M, et al. T. Promoter hypermethylation of RASSF1A and RUNX3 genes as an independent prognostic prediction marker in surgically resected non-small cell lung cancers. *Lung Cancer*. 2007;58(1):131-138.
  32. Scherf DB, Sarkisyan N, Jacobsson H, Claus R, Bermejo JL, Peil B, et al. Epigenetic screen identifies genotype-specific promoter DNA methylation and oncogenic potential of CHRN4. *Oncogene*. 2013;32(28):3329-3338.
  33. Yoo SS, Lee SM, Do SK, Lee WK, Kim DS, Park JY. Unmethylation of the CHRN4 gene is an unfavorable prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2014;86(1):85-90.
  34. Dang X, Ma A, Yang L, Hu H, Zhu B, Shang D, et al. MicroRNA-26a regulates tumorigenic properties of EZH2 in human lung carcinoma cells. *Cancer Genet*. 2012;205(3):113-123.
  35. Zhang X, Xiao D, Wang Z, Zou Y, Huang L, Lin W, et al. MicroRNA-26a/b regulate DNA replication licensing, tumorigenesis and prognosis by targeting CDC6 in lung cancer. *Mol Cancer Res*. 2014;12(11):1535-1546.
  36. Lorient A, Van Tongelen A, Blanco J, Klaessens S, Cannuyer J, van Baren N, et al. A novel cancer-germline transcript carrying pro-metastatic miR-105 and TET-targeting miR-767 induced by DNA hypomethylation in tumors. *Epigenetics*. 2014;9(8):1163-1171.
  37. Zhang Y, Wang R, Song H, Huang G, Yi J, Zheng Y, et al. Methylation of multiple genes as a candidate biomarker in non-small cell lung cancer. *Cancer Lett*. 2011;303(1):21-28.
  38. Wang R, Wang ZX, Yang JS, Pan X, De W, Chen LB. MicroRNA-451 functions as a tumor suppressor

- in human non-small cell lung cancer by targeting ras-related protein 14 (RAB14). *Oncogene*. 2011;30(23):2644-2658.
39. Liu J, Lu KH, Liu ZL, Sun M, De W, Wang ZX. MicroRNA-100 is a potential molecular marker of non-small cell lung cancer and functions as a tumor suppressor by targeting polo-like kinase 1. *BMC Cancer*. 2012;12:519.
40. Tahara H, Kay MA, Yasui W, Tahara E. MicroRNAs in cancer: The 22nd Hiroshima Cancer Seminar/ the 4th Japanese Association for RNA Interference Joint International Symposium, 30 August 2012, Grand Prince Hotel Hiroshima. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(5):579-582.
41. Seol HS, Akiyama Y, Shimada S, Lee HJ, Kim TI, Chun SM, et al. Epigenetic silencing of microRNA-373 to epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer through IRAK2 and LAMP1 axes. *Cancer Lett*. 2014;352(2):232-241.
42. Tessema M, Yingling CM, Snider AM, Do K, Juri DE, Picchi MA, et al. GATA2 is epigenetically repressed in human and mouse lung tumors and is not requisite for survival of KRAS mutant lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9(6):784-793.
43. Barrow TM, Michels KB. Epigenetic epidemiology of cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;455(1-2):70-83.
44. Ponomaryova AA1, Rykova EY, Cherdyntseva NV, Skvortsova TE, Dobrodeev AY, Zav'yalov AA, et al. RAR $\beta$ 2 gene methylation level in the circulating DNA from blood of patients with lung cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2011;20(6):453-455.
45. Kapitskaya KY, Azhikina TL, Ponomaryova AA, Cherdyntseva NV, Vlasov VV, Laktionov PP, et al. MIRA Analysis of RAR $\beta$ 2 gene methylation in DNA circulating in the blood in lung cancer. *Bull Exp Biol Med*. 2014;157(4):516-519.
46. Hubers AJ, Brinkman P, Boksem RJ, Rhodius RJ, Witte BI, Zwinderman AH, et al. Combined sputum hypermethylation and eNose analysis for lung cancer diagnosis. *J Clin Pathol*. 2014;67(8):707-711.
47. Suzuki M1, Yoshino I. Aberrant methylation in non-small cell lung cancer. *Surg Today*. 2010;40(7):602-607.

## PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. VIII Congreso Nacional SEHOP- Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Del 21 de mayo al 23 de mayo de 2015. Barcelona, España. Mayor información: <http://congresos-medicos.com/congreso/viii-congreso-nacional-sehop-sociedad-española>.
2. Advances in Brain Cancer Research. Del 27 de mayo al 30 de mayo de 2015. Washington, D.C. EE.UU. Mayor información: <http://congresos-medicos.com/congreso/advances-in-brain-cancer-research>.
3. 11º Congreso Internacional de Cáncer Gástrico -IGCC 2015. Del 04 de junio al 06 de junio de 2015. Brasil, Sao Paulo. Mayor información: <http://www.11igcc.com.br/>
4. International Conference on Prostate Cancer. Del 22 de junio al 24 de junio de 2015. Orlando, EE.UU. Mayor información: <http://congresos-medicos.com/congreso/international-conference-on-prostate-cancer>.
5. Annual Meeting on Supportive Care in Cancer 2015. Del 25 de junio al 27 de junio 2015. Copenhagen, Dinamarca. Mayor información: <http://congresos-medicos.com/congreso/annual-meeting-on-supportive-care-in-cancer-2015>.
6. 5<sup>th</sup> World Congress on the International Academy of Oral Oncology. Del 08 de julio al 11 de julio 2015. Sao Paulo, Brasil. Mayor información: <http://www.iaoo2015.com>.
7. 3<sup>rd</sup> World Congress on Larynx Cancer. Del 26 de julio al 30 de julio de 2015. Cairns, Australia. Mayor información: <http://congresos-medicos.com/congreso/3rd-world-congress-on-larynx-cancer>
8. XIII Congreso Venezolano de Mastología. Del 28 de octubre al 30 de octubre 2015. Hotel Eurobuilding, Caracas, Venezuela. Mayor información: Tel:+582129798635. [svmastologia@gmail.com](mailto:svmastologia@gmail.com)