



Revista Venezolana de

Oncología

Órgano Divulgativo Oficial de la
Sociedad Venezolana de Oncología

Depósito legal: ppi 201402DC4448

ISSN:2343-6239

Vol. 26, No. 1

Enero - Marzo 2014

Indizada en LILACS, LIVECS,
REVENCYT, LATINDEX,
IMBIOMED

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



SUMARIO

EDITORIAL

Un nuevo año un nuevo reto. Ingrid Nass de Ledo 1

ARTÍCULOS ORIGINALES

Evaluar los perfiles de expresión genética con la prueba Mammaprint y Target Print con inmunohistoquímica. Claudia González Canelón, Gerardo Hernández Muñoz, Ricardo Paredes Hany, Juan Hernández Rasquín, Carmen Elena Marín 2

Factores clínico histológicos y pronóstico del tumor phyllodes de mama análisis de datos de nuestra institución. Luis Ricardo Galvis C, Efrén Bolívar A, Ángela Ruiz, Alfonso Cáceres, Emperatriz Agüero, Rafael Delgado, Carmen Luces, George Oblitas 9

Respuesta endoscópica a la terapia con Argón Plasma en rectitis actínica crónica. Hugo A Gori Giménez, Sylvia F Benítez, María Rodríguez, Wallia Wever 16

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Linfomas de Hodgkin primarios extra ganglionares características clínico patológicas en 20 pacientes venezolanos. Keyla M Pineda Daboin, Gabriela Rosas-García, María Isabel Rosas-García, Arturo Rosas-Urbe 22

Influencia de la dieta en la aparición del cáncer colorrectal en una población de Chiclayo. Walter Cervera-Inolopú, Cristian Díaz-Vélez 32

CASOS CLÍNICOS

Tumor maligno de la vaina neural periférica neurofibrosarcoma esporádico del retroperitoneo recto-vesical reporte de caso. Eusebio E Contreras Borrego, Haroldo Estrada López, César Redondo Bermúdez, Carlos Ballestas Almarío. 41

Angiosarcoma cutáneo de cabeza y cuello. Juan Francisco Liuzzi, Eleazar Tirado, Maribel DaCunha, Saúl Siso, Esteban Garriga, Carmen López. 45

COMUNICACIONES BREVES

Sarcoma bilateral de mama revisión de la literatura a propósito de un caso. Leider Campos, Álvaro Gómez, Yazmín Velásquez, Katheryne Koury, Miguel Escalante, Milagros Pérez. 50

DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

Lipofilling técnica complementaria para mejorar los resultados de la cirugía preservadora y reconstructiva de la mama. Víctor Acosta-Marín, Isabelle Sarfati, Djazia Benyahi, Claude Nos, Krishna B Clough. 53

NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 59

Instrucciones generales para los autores. V

Venezuelan Journal of Oncology



VOI. 26

JANUARY - MARCH 2014

No. 1

ISSN: 0798-0582

Legal deposit: pp 19892DF538

SUMMARY

EDITORIAL

A new year a new dare. Ingrid Nass de Ledo. 1

ORIGINAL ARTICLES

Evaluated the genetic expression level with Mamaprint and Target Print as immunohistochemistry. Claudia Gonzalez C, Gerardo Hernandez M, Ricardo Paredes H, Juan Hernandez R, Carmen E Marin. 2

Clinical and histopathology prognostic factors in breast Phyllodes tumor: analysis of dates in our institutions. Luis Ricardo Galvis C, Efen Bolivar A, Angela Ruiz, Alfonso Caceres, Emperatriz Agüero, Rafael Delgado, Carmen Lucas, George Oblitas. 9

Endoscopic answered to Argon Plasma therapies in actinic proctitis. Hugo A Gori Gimenez, Sylvia F Benitez, Maria Rodriguez, Wallia Wever. 16

REVIEW ARTICLES

Primary Hodgkin extra ganglion lymphoma clinic-pathologic characteristics in 20 Venezuelan patients. Keyla M Pineda D, Gabriela Rosas-García, Maria Isabel Rosas-Garcia, Arturo Rosas-Urbe. 22

Influence of diet in the apparition of colorrectal cancer in a Chiclayo population. Walter Cervera- Inolopu, Cristian Diaz-Velez. 32

CLINICAL CASES

Malignant periphery nerve sheath tumors neurofibrosarcoma sporadic in the retro peritoneum a clinical case. Eusebio E Contreras Borrego, Haroldo Estrada Lopez, Cesar Redondo Bermudez, Carlos Ballestas Almario. 41

Cutaneous angiosarcoma of head and neck. Juan Francisco Liuzzi, Eleazar Tirado, Maribel DaCunha, Saul Siso, Esteban Garriga, Carmen Lopez. 45

BRIEF COMUNICATIONS

Bilateral sarcoma of the breast: Review of literature. A purpose case. Leider Campos, Alvaro Gomez, Yazmin Velasquez, Katheryne Koury, Miguel Escalante, Milagros Perez. 50

INTEREST IN ONCOLOGY

Lipofilling as an adjunct to improve breast conservative surgery and breast reconstruction results. Victor Acosta-Marin, Isabelle Sarfati, Djazia Benyahi, Claude Nos, Krishna B Clough. 53

NEWS

Next National and International events. 59

General instruction for authors. V

Revista Venezolana de Oncología



VOL. 26

ENERO - MARZO 2014

Nº 1

EDITORIA

Dra. Ingrid Nass de Ledo

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)

COMITÉ EDITORIAL:

Dr. Oscar Rodríguez Grimán
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
<http://www.ateproca.com>

Lic. Alejandra Jiménez
e-mail: alejv1610@yahoo.com
0416-6251969

DISTRIBUCIÓN:

Sociedad Venezolana de Oncología

DEPÓSITO LEGAL:

pp 19892DF538

ISSN:

0798-0582

ÍNDICES:

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

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

JUNTA DIRECTIVA 2012 - 2014

PRESIDENTA:

Dra. Loretta Di Giampietro Farias

VICEPRESIDENTE:

Dr. Álvaro Gómez Rodríguez

SECRETARIA:

Dra. Aisa Manzo Porras

DIRECTORA DE PUBLICACIONES:

Dra. Carmen Umbría Rondón

DIRECTORA DE FINANZAS:

Dra. Doris Barboza Dávila

DIRECTOR DE EDUCACIÓN:

Dr. Gustavo Gotera González

DIRECTORA DE RELACIONES INSTITUCIONALES

Dra. María Teresa Coutinho De Sousa

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: svoncologia@cantv.net, 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)

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 - 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 (^{1,2,3,...}) 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

UN NUEVO AÑO UN NUEVO RETO

INGRID NASS DE LEDO

EDITORA

Comenzamos un nuevo año y el volumen 26 de nuestra revista, el implacable paso del tiempo nos coloca ante un nuevo reto, esta vez además de los cuatro números acostumbrados tendremos el suplemento del XVI Congreso Venezolano de Oncología, que se realizará del 07 al 10 de octubre en la ciudad de Caracas, y en donde incluiremos los trabajos libres en sus diferentes modalidades, conferencias, discursos, etc. El Congreso coincide este año con el sesenta aniversario de la Sociedad, seis décadas dedicadas a la educación médica continua, promoviendo jornadas, congresos para toda la comunidad oncológica del país, sin olvidar a nuestros estudiantes de pregrado.

Iniciamos el 2014 con características especiales, a la crisis de valores que vivimos se suma la económica, con serias restricciones para la adquisición de papel, tinta y materiales de imprenta; situación que nos alcanza a todos y en especial a las publicaciones que como la

nuestra hacen un gran esfuerzo a veces muy cuesta arriba para no decaer en la periodicidad.

La permanencia en los índices bibliográficos a los cuales pertenecemos desde hace varios años se ha continuado gracias al aporte de numerosos trabajos venezolanos y extranjeros y también al trabajo silencioso del Comité Editorial que los revisa y realiza el arbitraje, sin olvidar al equipo de Ateproca y su estricto lápiz corrector.

Para este año que comienza necesitamos más que nunca la colaboración y el apoyo de la industria farmacéutica con sus anuncios y el apoyo de ustedes amigos y miembros de la Sociedad, enviando sus trabajos científicos realizados con la calidad de siempre.

Ante este nuevo reto: todos unidos en beneficio de nuestro órgano oficial de publicación así podremos continuar nuestro trabajo divulgando las experiencias oncológicas que se realizan en el país y fuera de él.

EVALUAR LOS PERFILES DE EXPRESIÓN GENÉTICA CON LA PRUEBA MAMMAPRINT Y TARGET PRINT CON INMUNOHISTOQUÍMICA

CLAUDIA GONZÁLEZ CANELÓN, GERARDO HERNÁNDEZ MUÑOZ, RICARDO PAREDES HANY, JUAN HERNÁNDEZ RASQUÍN, CARMEN ELENA MARÍN.

UNIDAD DE MASTOLOGÍA CLÍNICA LEOPOLDO AGUERREVERE, CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: Experiencia con prueba de 70 genes (*Mammaprint*[®]), en evaluación y tratamiento de pacientes con cáncer de mama y comparar determinación de niveles de receptor de estrógeno, receptor de progesterona y HER2 por inmunohistoquímica con análisis por *microarray* (*Target Print*). **MÉTODO:** 66 pacientes de la Unidad de Mastología de la Clínica Leopoldo Aguerrevere, estadio I a II, ganglios clínicamente negativos con prueba de *MammaPrint*[®] y *Target Print* se les realizó mastectomía o cirugía preservadora más ganglio centinela e inmunohistoquímica. **RESULTADOS:** De 66 pacientes 86,8 % tratadas con cirugía preservadora más ganglio centinela. 46,9 % fueron ganglios positivos incluyendo 3 micrometástasis (4,5 %). Receptores hormonales positivos, para estrógenos y progesterona en 63 % evidenciándose concordancia del 79 % entre estos, la inmunohistoquímica y *Target Print*. 2 pacientes fueron discordantes para HER2 (3 %) comparando los dos métodos, fueron evaluados por FISH y concordaron con resultado final del *Target Print*. 66 pacientes, 42 (64, %) clasificados de alto riesgo genético, indicándose quimioterapia a pesar de lo que establecieron factores clínicos patológicos. 24 pacientes (36 %) clasificadas de bajo riesgo se tomaron en cuenta factores clínico patológicos y resultado de *Mammaprint*[®] para terapia adyuvante. **CONCLUSIÓN:** La prueba genética *Mammaprint*[®] es una herramienta más, de altísima utilidad, para complementar decisión del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama. El análisis por *microarray* muestra una altísima concordancia con inmunohistoquímica/FISH y provee una información objetiva del estatus de receptores hormonales en cáncer de mama.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, perfil, expresión genética, 70 genes.

SUMMARY

OBJECTIVE: We show our experience with test of 70 genes (*Mammaprint*[®]), in evaluation and the treatment patients with breast cancer, we evaluated the (*Target Print*) microarray expression level of estrogen receptor, progesterone receptor and HER2 compared with immunohistochemistry. **METHOD:** 66 patients with breast cancer were evaluated in the breast cancer Unit Leopoldo Aguerrevere, with clinical stage I-II, and node negative, with *Mammaprint*[®] test and *Target Print*, who were to mastectomy or conservative surgery and sentinel node. **RESULTS:** 66 patients 86 % was treated by conservative surgery and the sentinel node. 46.9 % were node-positive including 3 micro-metastases (4.5 %). Hormone receptors were expressed as positive for estrogen and progesterone in 63 % the concordance between microarray and immunohistochemistry was 79 %. Two patients were discordant for HER2 receptor (3 %) what shows high concordance between both methods. Additional FISH was used in these cases; they were concordant with microarray analysis (*Target Print*). 66 patients, 42 (64 %) were classified as high genetic risk, indication of chemotherapy in spite of what established the pathological clinical factors. 24 patients (36 %) were classified as low risk considered pathological and clinical factors besides *Mammaprint*[®] to indicated adjuvant therapy. **CONCLUSION:** *Mammaprint*[®] genetic testing is a tool of high utility, to complement the decision of adjuvant treatment in patients with breast cancer. The microarray analysis (*Target Print*) shows high concordance with immunohistochemistry/FISH and provides an additional objective assessment of tumor receptor status in breast cancer

KEY WORDS: Breast, cancer, gene expression, profile of 70 genes.

Recibidos: 15/08/2012 Revisado: 13/01/2013

Aceptado para publicación: 17/10/2013

Correspondencia: Dra. Claudia González. Unidad de Mastología, Clínica Leopoldo Aguerrevere, Av. Río

Manapire, Parque Humboldt. Caracas, Venezuela.

Tel. +582129797179.

E-mail: claudiagonzalez440@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Los factores pronósticos y predictivos para la evolución del cáncer de mama, están bien establecidos, consolidados y validados. Sin embargo, los pacientes con cáncer de mama con el mismo estadio de la enfermedad pueden tener una respuesta al tratamiento y una evolución muy diferentes. Los predictores más importantes de metástasis (por ejemplo, el estado de los ganglios linfáticos y el grado histológico) no logran clasificar con precisión los tumores de mama en función de su comportamiento clínico. Se necesitan nuevos y más precisos factores predictivos para la evaluación y tratamiento de esta patología ^(1,2).

Los estudios genéticos del cáncer de mama han demostrado ser factores pronósticos y predictivos de gran utilidad y en diversos estudios han establecido una disminución en la administración de quimioterapia en aproximadamente un 30 % de pacientes receptores hormonales positivos ganglios negativos, determinando un grupo de pacientes de buen pronóstico que no se benefician de quimioterapia y estableciendo con mayor precisión el grupo que si lo amerita.

A pesar de que el estatus ganglionar está considerado como uno de los factores pronósticos más importantes, 25 % a 30 % de los pacientes ganglios positivos permanecerán libres de enfermedad a distancia. Estudios en curso como el de a Mook S y col., con la firma pronóstica de 70 genes (*Mammaprint*[®]) podemos identificar paciente con 1 a 3 ganglios positivos con buen pronóstico de su enfermedad que no se beneficiarán de quimioterapia ⁽³⁾. Así como el estudio de Straver y col., en el que nos permite identificar pacientes que responderán o no a la quimioterapia neoadyuvante ⁽⁴⁾.

Los perfiles de expresión genética apoyan la hipótesis que los cánceres de mama receptor de

estrógeno (RE) + / (RE) - se originan en distintos tipos celulares. Y además los marcadores de inmunohistoquímica carecen de estandarización y validación.

Los niveles en los receptores de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) y la sobreexpresión del HER2 son factores determinantes en el tratamiento y pronóstico del cáncer de mama y hasta la actualidad la inmunohistoquímica es el método predominante en el estudio de los mismos. Sin embargo, creemos que se necesita validar y evaluar la concordancia y seguridad del análisis por *microarray* de la expresión de RE, RP, y HER 2 con la inmunohistoquímica porque se han evidenciado variabilidades interlaboratorio (técnicas de fijación del tejido, elección del anticuerpo e interpretación) lo que podría variar los resultados y encontrar falsos positivos o negativos en un porcentaje de casos del 30 % o más según diferentes estudios ⁽⁵⁾.

En este estudio preliminar demostraremos nuestra experiencia con la prueba de 70 genes (*Mammaprint*[®] 70 gene prognostic signature), los factores clínico patológicos asociados al alto o bajo riesgo, la concordancia de los RE, RP y HER2 con la inmunohistoquímica y posteriormente la evolución y el tratamiento de estas pacientes con cáncer de mama.

MÉTODO

Se evaluaron 70 pacientes con cáncer de mama en la Unidad de Mastología de la Clínica Leopoldo Aguerrevere, estadio I-II, con ganglios clínicamente negativos, con la prueba *Mammaprint*[®] (70 gene prognostic signature) realizando mastectomía parcial o cirugía preservadora de la mama más ganglio centinela y disección axilar en los casos en que el ganglio centinela fuera positivo.

La pieza operatoria se lleva a la unidad de anatomía patológica e inmediatamente se toma la muestra de la zona macroscópicamente

más representativa del tumor y se coloca en la solución preservadora que incluye el *kit* de *Mammaprint*[®] (Figura 1). Incluimos en parafina el tejido que rodea el área de dicha toma para verificar posteriormente la presencia de tumor

en las láminas histológicas y asegurarnos que la muestra es suficiente para el estudio (Figura 2).

Además se realizó análisis por *microarray* de la expresión de RE, RP y HER2 a través del test *Target Print*. Y se comparó con la

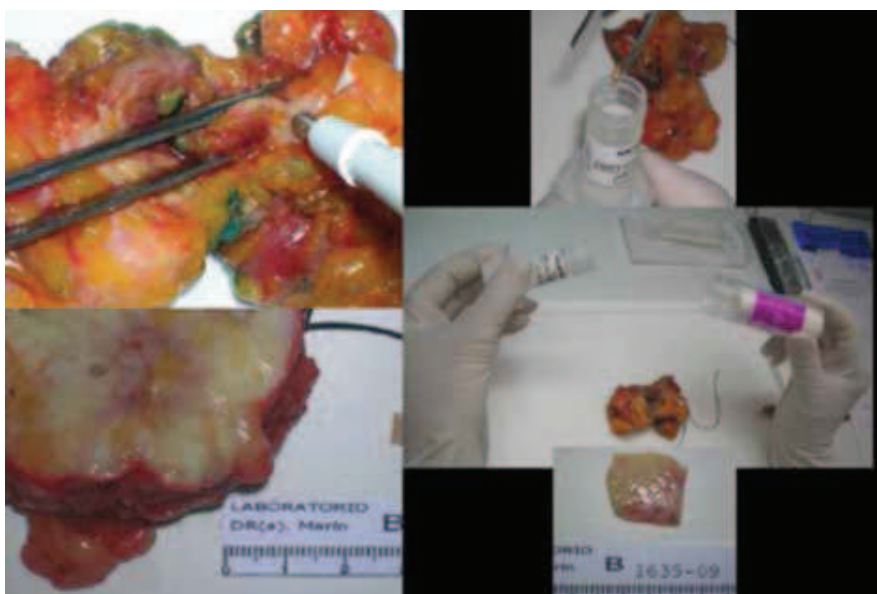


Figura 1. Toma de muestra de la zona macroscópicamente más representativa del tumor y colocación en la solución preservadora que incluye el *kit* de *Mammaprint*[®].

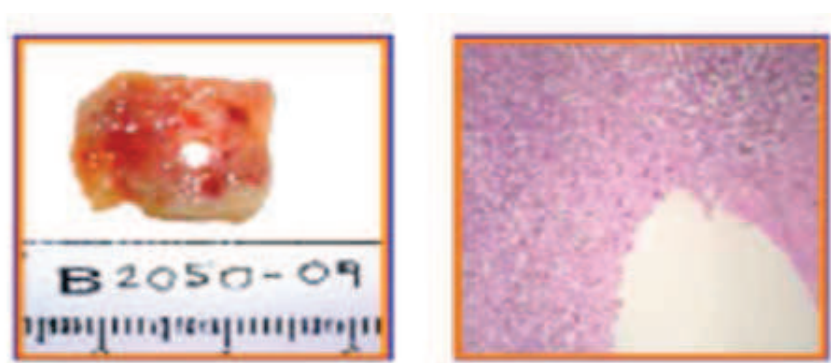


Figura 2. Incluimos en parafina el tejido que rodea el área de muestra para verificar posteriormente la presencia de tumor en las láminas histológicas y asegurarnos que sea suficiente.

inmunohistoquímica realizada en el laboratorio de anatomía patológica de la clínica Leopoldo Aguerrevere en 66 pacientes con cáncer de mama.

Y a los casos HER2 discordantes o 2+ por inmunohistoquímica se le realizó FISH (*fluorescence in situ hybridization*) el cual fue útil para determinar el resultado final del mismo.

RESULTADOS

De las 70 pacientes evaluadas, cuatro resultaron inadecuadas para la prueba por lo que fueron excluidas. De las 66 pacientes restantes el 86 % (57) pacientes fueron tratadas con cirugía preservadora más ganglio centinela y el 14 % con cirugía radical. El 55 % de las pacientes tenían edades comprendidas entre los 41 y 60 años de edad (promedio 53,8 años). El 13 % de nuestras pacientes (9) eran menores de 40 años. El tipo histológico predominante fue el carcinoma ductal infiltrante representando el 59 % de los pacientes (39), el lobulillar 18 % y los papilares 18 %.

Los ganglios fueron positivos en el 46,9 % de las muestras, incluyendo tres pacientes con micrometástasis que representaron el 4,5 %. En la mayoría de las pacientes (35) fueron negativos, es decir, un 53 %. Evidenciando que el 81 % correspondió a 1-3 ganglios positivos y solamente en 6 pacientes (19 %) se encontraron más de 4 ganglios positivos.

Los receptores hormonales se expresaron como positivos tanto de estrógenos y de progesterona en el 63 % de los casos por *microarray* y en el 65 % de los casos por inmunohistoquímica. La expresión del Her 2 Neu fue positiva en el 22 % de los casos (11 pacientes).

Los receptores hormonales por *microarray* (*Target Print*), fueron concordantes con la inmunohistoquímica en el 79 % de los casos, con 13 pacientes discordantes (19,6 %). Solo 2 pacientes (3 %) no concordaron el HER2, y dos

pacientes resultaron HER2 indeterminado por 2+, los cuales fueron negativos por *microarray*. Estos 4 casos se enviaron a corroborar con FISH, y todos concordaron con el resultado por *microarray* (*Target Print*). Sin embargo, el 97 % de los casos tuvo una clasificación idéntica tanto por inmunohistoquímica como por *microarray* para HER2, lo cual nos habla de una altísima concordancia. La evaluación de los casos concordantes y discordantes entre la inmunohistoquímica y el *Target Print* fueron: (HER2 concordante en el 97 % de los casos y 3 % discordante. RE/RP concordante en 79 % de los casos y discordante en 21 %).

De los 66 pacientes, 64 % (42) fueron clasificados de alto riesgo por la prueba genética *Mammaprint*® y 36 % (24) fueron clasificadas de bajo riesgo. En el primer grupo de pacientes de alto riesgo el valor de *Mammaprint*® se sumó a los factores clínicos patológicos para la indicación de quimioterapia adyuvante, aunque estos últimos fueran de buen pronóstico. En los de bajo riesgo se tomaron en cuenta los factores clínicos patológicos y el resultado *Mammaprint*® para decidir terapia adyuvante ya fuera quimioterapia y/u hormonoterapia. El grado nuclear I se asoció al bajo riesgo en el 77,7 % de los casos y a alto en el 22,0 %. Contrariamente, el grado nuclear III se asocia al 86,3 % de los casos de alto riesgo y solo 13,5 % de los de bajo riesgo.

El alto riesgo estuvo asociado a ganglios positivos en el 71 % (22/31 casos) con tres micrometástasis; con receptores hormonales negativos (18/18 casos) 100 % y al Her2 positivos 9/11 casos (81,8 %). Es importante destacar que 13 de los 13 casos triple negativo por *microarray* fueron clasificados como de alto riesgo.

DISCUSIÓN

En los estadios tempranos del cáncer de mama, la cirugía es el tratamiento principal y, en conjunto con la radioterapia, pueden controlar

la enfermedad locorregional en la mayor parte de los casos. Sin embargo, alrededor de 30 % de los pacientes morirá finalmente debido a una enfermedad diseminada. Es por esto que se han desarrollado tratamientos adyuvantes (hormono o quimioterapia). Desde tiempo atrás se conoce la heterogeneidad del cáncer de mama. Los factores pronósticos tradicionales no satisfacen por completo la toma de decisiones terapéuticas. Se necesitan factores pronósticos más precisos para diferenciar a las pacientes según el tipo de riesgo ^(1,2).

El desarrollo de la expresión genética por microarreglos y la tecnología relacionada proporcionan un perfil más preciso de la enfermedad. La clasificación molecular puede ser más poderosa que la histopatología como factor predictivo de los diferentes tratamientos. Esto resultaría en un uso menos frecuente y más selectivo de la quimioterapia y con ello la ventaja considerable de reducir la toxicidad y los costos ⁽⁶⁾.

El proyecto del genoma humano y el desarrollo de la alta tecnología respecto a los microarreglos, proporciona la oportunidad para comprender el perfil molecular del cáncer de mama ⁽⁷⁾. Perou y col., estudiaron los patrones de expresión genética en células epiteliales de la glándula y del cáncer de mama ⁽⁸⁾.

En el 2002, Van't ver y col., realizaron un estudio acerca de la predicción del perfil genético y sus resultados clínicos en el cáncer de mama, proponiendo este método para seleccionar a pacientes que puedan beneficiarse de la quimioterapia ⁽⁹⁾. En el 2003 Sorlie y col., refinaron esta clasificación molecular ⁽¹⁰⁾.

Se determinaron por microarreglos de ADN varios subtipos de cáncer de mama que se diferencian en su patrón de expresión genética ^(6,10) y en su pronóstico ⁽¹¹⁾, patrón que persiste en sus metástasis ^(12,13). El cáncer de mama se divide en dos grupos basados en la presencia de expresión genética del RE, el cual se ha observado como el mayor factor discriminador del subtipo

molecular. Este perfil de expresión genética reveló tres subtipos por RE: el luminal A, el B y el C, aunque la estabilidad de este último subgrupo aún no está clara. El RE- comprende HER-2neu, al tipo basal y tipo normal.

Varios estudios han usado los microarreglos para clasificar los tumores en base a su perfil de expresión genética ^(14,15). Estos estudios han revelado en forma consistente una diversidad molecular en el cáncer de mama que en forma frecuente corresponderá a diversos tipos de fenotipos.

La prueba de 70 genes en cáncer de mama (*Mammaprint*[®]) fue investigada en tumores de cáncer de mama infiltrantes con los tres ganglios axilares positivos. El presente estudio demostró que el diagnóstico molecular puede identificar un grupo de pacientes de bajo riesgo con ganglios axilares positivos, los cuales tradicionalmente fueron clasificados como de alto riesgo en los factores pronósticos tradicionales anatomopatológicos ^(13,16). En nuestro estudio se logró identificar 9 de 31 pacientes ganglios positivos que reportaron bajo riesgo según *Mammaprint*[®], es decir, un 29 % de las pacientes ganglios positivos que podrían no beneficiarse de quimioterapia. Esto será validado de manera prospectiva en el ensayo MINDAC.

Knauer M, en un estudio multicéntrico desarrolló y validó el pronóstico del cáncer de mama, utilizando la prueba de *Mammaprint*[®] y demostró que los pacientes de bajo riesgo no se beneficiaban del uso de quimioterapia añadido a la hormonoterapia, en cambio con esta combinación se alcanzó un alto beneficio en las pacientes de alto riesgo ⁽¹⁶⁾. Este resultado en el análisis multicéntrico no solo confirma que el perfil genético de 70 genes es un índice de pronóstico válido e independiente para el cáncer de mama, sino que ayuda a indicar en forma certera la terapia coadyuvante ⁽¹⁷⁾. Destacando en nuestro estudio que el 100 % de las pacientes triple negativo así como las 18 pacientes receptores hormonales negativos fueron reportadas como

de alto riesgo según su perfil genético.

Datos adicionales que soportan el potencial predictivo del perfil genético de 70 genes se comprueba con el estudio de terapia neoadyuvante de Straver y col., en este estudio solo pacientes con un perfil genético de alto riesgo alcanzaron una respuesta patológica completa a los regímenes de quimioterapia y por lo contrario los pacientes de bajo riesgo no respondieron ⁽⁴⁾. Los resultados de este estudio soportan la teoría que los perfiles de expresión genética pueden separar los pacientes que responden sí o no a la quimioterapia.

El estudio de perfil genético de 70 genes el cual fue desarrollado en premenopáusicas con cáncer de mama precoz, se ha demostrado que también es un factor pronóstico en mujeres posmenopáusicas y es de gran valor para seleccionarlos en las indicaciones de quimioterapia adyuvante.

El perfil de subtipos moleculares permite predecir la respuesta al tratamiento, se desarrolló en base a la clasificación de 80 genes, con un estatus concordante para los receptores RE, RP y Her-2 y la determinación cuantitativa de la expresión mono-génica y se clasifican en los subgrupos luminal, Her-2 y basal de acuerdo a este perfil multigénico. La aplicación de este hallazgo podría dar lugar a una mejora en el manejo clínico de las pacientes.

En este estudio se logró demostrar una altísima concordancia entre la IHQ y el análisis por *microarray* (*Target Print*) del 97 % para el HER2 corroborando los 2 casos discordantes y los 2+ por IHQ con FISH. Los cuales fueron

negativos por *microarray*. Lo que nos da una idea del beneficio clínico que aporta el análisis por *microarray* en los casos discordantes o en los que sean indeterminados con 2+ por IHQ, y de esta manera reducir el número de falsos positivos o negativos que en múltiples estudios llega al 30 % ⁽⁵⁾.

El *Oncotype Dx*[®] usa un chip compuesto por 15 genes más otros 6 de control interno que se relaciona con cáncer de mama. Sin embargo, para analizar el índice de recurrencia del cáncer, se necesitan fijar el ADN con una solución de formaldehído, la cual si no se realiza en forma adecuada puede dañar la muestra que extrae el patólogo.

Uno de los grandes avances del siglo XX es el tratamiento conservador del cáncer de mama y la identificación del ganglio centinela, para tener menor morbilidad y un manejo adecuado del cáncer de mama y de la axila.

Hoy el gran aporte del siglo XXI es generar la calidad de vida con terapias más precisas a través de la identificación molecular del cáncer de mama e incrementar su calidad de vida y una mejor supervivencia. Podemos concluir que la prueba genética de *Mammaprint*[®] es una herramienta de gran utilidad para complementar la decisión del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama. Y el análisis por *microarray* de los RE, RP Y HER2 (*Target Print*) muestra una altísima concordancia con la IHQ, siendo un estudio adicional muy objetivo de los receptores hormonales y el HER2 en cáncer de mama.

REFERENCIAS

1. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn H. Meeting highlights: Internacional consensus panel on the treatment of primary breast cancer. J Natl Cancer Inst. 1998;90(21):1601-1608.
2. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn H, et al. Meetin Highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Ann Oncol.

- 2005;16(10):1569-1583.
3. Mook S, Schmidt MK, Viale G, Pruneri G, Eekhout I, Floore A, et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116(2):295-302.
 4. Straver M, Glas AM, Hannemann J, Wesseling J, van de Vijver MJ, Rutgers EJ, et al. The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(3):551-558.
 5. Roepman P, Horlings HM, Krijgsman O, Kok M, Bueno-de-Mesquita JM, Bender R, et al. Microarray-based determination of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 receptor status in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2009; 5(22):7003-7011.
 6. Cleator S, Ashworth A. Molecular profiling of breast cancer: Clinical implications. *Br J Cancer.* 2004;90(6):1120-1124.
 7. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 2000;406(6797):747-752.
 8. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 2002;415(6871): 530-536.
 9. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:10869-10874.
 10. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population based study. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(18):10393-10398.
 11. Weigelt B, Glas AM, Wessels LFA, Witteveen AT, Peterse JL, van't Veer. Gene expression profiles of primary breast tumors maintained in distant metastases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(26):15901-15905.
 12. Weigelt B, Hu Z, He X, Livasy C, Carey LA, Ewend MG, et al. Molecular portraits and 70-gene prognosis signature are preserved throughout the metastatic process of breast cancer. *Cancer Res.* 2005;65(20):9155-9158.
 13. Wacholder S, Hartge P, Prentice R, Garcia-Closas M, Feigelson HS, Diver WR, et al. Performance of common genetic variants in breast-cancer risk models. *New Engl J Med.* 2010;362(11):986-993.
 14. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas A, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Nat Cancer Inst.* 2006;98(17):1183-1192.
 15. Bueno-de-Mesquita JM, Sonke GS, van de Vijver MJ, Linn SC. Additional value and potential use of the 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer in daily clinical practice. *Ann Oncol.* 2011;22(9):2021-2030.
 16. Knauer M, Mook S, Rutgers EJ, Bender RA, Hauptmann M, van de Vijver MJ, et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120(3):655-656.
 17. Goldstein NS, Ferkowicz M, Odish E, Mani A, Hastah F. Minimum formalin fixation time for consistent estrogen receptor immunohistochemical staining of invasive breast carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2003;120(1):86-92.

FACTORES CLÍNICO HISTOLÓGICOS Y PRONÓSTICO DEL TUMOR PHYLLODES DE MAMA ANÁLISIS DE DATOS DE NUESTRA INSTITUCIÓN

LUIS RICARDO GALVIS C, EFRÉN BOLÍVAR A, ÁNGELA RUIZ, ALFONSO CÁCERES, EMERATRIZ AGÜERO, RAFAEL DELGADO, CARMEN LUCES, GEORGE OBLITAS

SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA, SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. LUIS RAZETTI", CARACAS, VENEZUELA

TRABAJO GANADOR PREMIO DR. ELPIDIO SERRA G. 2013.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la supervivencia libre de recurrencia y la supervivencia global en pacientes con tumor phyllodes así como documentar las características clínico patológicas de una serie de casos reportados en nuestro centro. **MÉTODO:** Se evaluaron los datos demográficos, clínicos e histopatológicos de 42 pacientes con tumor phyllodes desde el año 2001 a abril 2011 que acudieron a nuestra institución. Las variables patológicas y quirúrgicas fueron investigadas como predictores de recurrencia y supervivencia global. **RESULTADOS:** Histológicamente se reportaron 42 tumores phyllodes; 23 fueron benignos, 11 borderline y 8 malignos. La media de seguimiento de estos pacientes fue de 82 meses, entre un rango de 9 a 163 meses, en los que se reportaron 6 casos de recurrencia, 3 en tumores benignos (13 %), 1 en *borderline* (9 %) y 2 de tumores malignos (22,2 %). En cuanto a la supervivencia global según el grado histológico del tumor, obtuvimos un valor de 88,1 %. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años, con un valor de 85,7 % ($P=0,551$). **DISCUSIÓN:** Los factores clínico patológicos descritos como hiper celularidad estromal, las atipias, mitosis y la naturaleza de los márgenes del tumor, permite su caracterización y no proporciona al paciente mejor supervivencia global ni libre de recurrencia, siendo una herramienta importante al especialista para el manejo de las pacientes con tumores phyllodes.

PALABRAS CLAVE: Tumor, phyllodes, mama, cirugía, supervivencia.

SUMMARY

OBJECTIVES: Determine the recurrence free survival and the overall survival in patients with phyllodes tumor and the review of the clinic pathological features of a series of cases reported in our center. **METHODS:** The demographic data, clinical and histopathological findings of 42 patients with tumor phyllodes diagnosed and viewed from the year 2001 to April 2011. The pathological and the surgical variables were investigated as predictors of recurrence and the overall survival reviewed. **RESULTS:** We study 42 patients with phyllodes tumors, 23 of them were benign, 11 results borderline and in 8 reported malignant. The mean follow up of these patients was 82 months, from a range of 9 to 163 months, which reported 6 cases of recurrence disease, 3 in benign tumors (13 %), 1 in borderline tumors (9 %) and 2 in malignant tumors (22.2 %). In relation to the overall survival as tumor histological grade, we obtained a value of 88.1 %. The disease free survival at 5 years, with a value of 85.7 % ($P=0.551$). **CONCLUSION:** The clinic pathological factors described as stromal, hyper cellularity, atypia, mitotic and nature of tumor margins permits their characterization and provides no better overall survival and relapse free for the patients, this is an important tool for the specialist handling patients with diagnostic of phyllodes tumors.

KEYWORDS: Phyllodes, tumor, breast, surgery, survival.

INTRODUCCIÓN

E

l tumor phyllodes es una lesión fibroepitelial, bifásica e infrecuente en la mama⁽¹⁾, descrito por primera vez por Johannes Müller en 1838⁽²⁾ como un tumor denominado

Recibido: 28/10/2013 Revisado: 25/11/2013

Aceptado para publicación: 12/12/2013

Correspondencia: Dr. Luis Ricardo Galvis Contreras,
Servicio de Patología Mamaria, Instituto de Oncología
"Dr. Luis Razetti". Calle Real de Cotiza, San José,
Caracas. E-mail: ricars@hotmail.com.

cistosarcoma phyllodes ⁽³⁾. La edad media de presentaciones es de 45 años, pero se han reportado casos menores a 25 años, en contraste con la distribución por edades del fibroadenoma ⁽⁴⁾. Ellos representan menos del 0,3 % a 0,9 % ⁽⁵⁻⁹⁾ de todos los tumores de mama y el 2 % al 3 % de las neoplasias fibroepiteliales de la mama ^(1,5).

Macroscópicamente los tumores phyllodes, son típicamente redondeados, relativamente bien circunscritos y firmes, con el complejo areola pezón adelgazado sin fijación directa a la piel y al corte la superficie es sólida de color blanco grisáceo ⁽⁴⁾. En lesiones grandes son lobuladas debido a la presencia de nódulos de estroma proliferante revestido por epitelio, siendo su nombre un término griego que significa “como una hoja” ⁽⁶⁾. Puede presentarse con áreas de necrosis, degeneración quística y hemorragia. Muchos tumores phyllodes son grandes y muchos alcanzan grandes dimensiones de más de 20 cm y otros menores de 5 cm. Microscópicamente, los tumores phyllodes presentan un estroma hiper celular y elementos glandulares benignos como un componente integral de un tumor. La apariencia y la cantidad de componente estromal determinan su diagnóstico diferencial con los fibroadenomas ⁽⁶⁾. Se ha clasificado en 3 categorías, benigno, *borderline* y maligno de acuerdo a parámetros histológicos que se enfocan en las características estromales de atipia, mitosis, hiper celularidad, sobrecrecimiento y la naturaleza de los márgenes, con distribución porcentual variada entre cada uno de estos subtipos, siendo el benigno el más común entre todos con una distribución de 58 % a 72 %, 12 %-18 %, 9 %-36 % respectivamente según los estudios nacionales e internacionales ^(1,5,7-9). Diferenciar entre las formas benignas y malignas no es siempre posible y más en las biopsias con aguja gruesa, originándose la necesidad de categorizar a los *borderline* ⁽¹⁰⁾, haciendo énfasis en las características estromales porque representa el componente neoplásico de progresión y es responsable de su comportamiento clínico ^(1, 11-15). Igualmente

importante y llamativo es el reconocimiento de las interacciones epitelio estromales, aun en estudio, que juegan un papel importante en la patogénesis de estos tumores ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Del 10 % al 40 % de los tumores phyllodes tienen un comportamiento biológico maligno con tendencia a la recurrencia local y a la diseminación generalizada. Esto ha planteado la necesidad de clasificar y brindar una medida pronóstica para estos tumores raros, que han significado problemas en el manejo médico debido a su poca frecuencia y a lo contradictorio de los resultados en los diferentes trabajos de investigación realizados hasta ahora ⁽¹⁹⁻²¹⁾.

El objetivo del presente estudio es analizar el comportamiento clínico de una serie de casos de pacientes con tumor phyllodes, para determinar los factores clínicos y patológicos que influyen en la supervivencia global y libre de recurrencia de esta enfermedad.

MÉTODOS

Es un estudio descriptivo analítico, donde se evaluaron los datos clínicos y anatómo-patológicos de las pacientes desde enero de 2001 hasta abril de 2011 con diagnóstico de tumor phyllodes de mama. En este período se reportaron 73 casos. Dentro de este grupo se excluyeron 13 casos de los cuales no se pudieron obtener las historias clínicas, por lo que el total de casos se redujo a 60, 18 pacientes fueron excluidos por datos incompletos, imprecisos y que no acudieron a los controles sucesivos de seguimiento, siendo cuarenta y dos (N=42) casos los que cumplieron con los criterios de inclusión, para nuestra población de estudio.

Se obtuvieron datos demográficos, clínicos e histopatológicos, que incluyeron edad al momento del diagnóstico, sexo, las fechas correspondientes al ingreso a nuestra institución, el diagnóstico histopatológico, cirugía, recurrencia, muerte, así como el tipo de cirugía realizada, período

de seguimiento, el resultado del tratamiento y el tiempo de seguimiento

Las variables patológicas y quirúrgicas fueron investigadas como predictores de recurrencia y supervivencia global. Se realizaron 4 tipos de cirugía (mastectomía total simple, mastectomía parcial, mastectomía radical modificada y mastectomía parcial oncológica) dependiendo del tamaño tumoral, compromiso de los márgenes y la preferencia del cirujano. La recurrencia local comprende todas aquellas lesiones que reaparecieron comprometiendo a la mama, la pared torácica y/o la axila, así como el lecho tumoral, y el resto como metástasis a distancia. Todas las biopsias fueron revisadas en el servicio de anatomía patológica con láminas teñidas con hematoxilina-eosina y los datos histopatológicos fueron obtenidos de los reportes macroscópicos y microscópicos, incluyendo la hiper celularidad, el pleomorfismo, el conteo mitótico, la atipia, los márgenes y el tamaño, clasificándolos en benignos, *borderline* y malignos.

Para el análisis estadístico, se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calcularon sus frecuencias y porcentajes. Se elaboraron curvas de supervivencia según el procedimiento no paramétrico de Kaplan Meier; las curvas fueron comparadas por el *test log-rank*. Se consideró un valor significativo de contraste si $P < 0,05$. Los datos se analizaron con SPSS 18.

RESULTADOS

Todas las 42 pacientes evaluadas fueron mujeres. La edad al momento del diagnóstico comprendía entre los 16 y 66 años con una mediana de 41 años. Histológicamente se reportaron 42 tumores phyllodes; 23 fueron benignos, 11 *borderline* y 8 malignos. El tamaño tumoral estuvo entre 2 cm y 50 cm. Todos los casos fueron resecados por cuatro procedimientos quirúrgicos descritos en el Cuadro 1.

La media de seguimiento de estos pacientes fue de 82 meses, entre un rango de 9 a 163 meses, en los que se reportaron 6 casos de recurrencia, 3 en tumores benignos (13 %), 1 en *borderline* (9 %) y 2 de tumores malignos (22,2 %). Los márgenes estuvieron comprometidos en 4 pacientes correspondientes a 1 benigno, 2 *borderline* y 1 maligno.

En cuanto a la supervivencia global según el grado histológico tumor, se pudo evidenciar que fue mayor en los pacientes con enfermedad benigna y *borderline* en comparación con los tumores malignos ($P=0,011$) con un valor de 88,1 % (Figura 1). Resultados similares fueron obtenidos respecto a la supervivencia libre de enfermedad a 5 años, siendo mayor en los pacientes con tumores benignos y *borderline* con un valor de 85,7 % ($P=0,551$) (Figura 2).

DISCUSIÓN

El tumor phyllodes es una neoplasia rara de la mama que representa el 2 % al 3 % de todos los tumores fibroepiteliales y menos del 1 % de todos los tumores de mama^(1,6,8,21). Independientemente del grado tumoral su tratamiento estándar es la cirugía con un amplio margen, preferiblemente mayor de un 1 cm para lograr el control local con menores tasas de recurrencia⁽²²⁾. Se ha utilizado como tratamiento adyuvante la radioterapia y la quimioterapia pero su uso no está muy claro actualmente. El uso de la terapia adyuvante como herramienta en el manejo del tumor phyllodes, está basada en una valoración individual multidisciplinaria tomando en cuenta los factores de riesgo en cada caso.

En nuestro estudio se realizó un seguimiento de 42 casos en un período de 10 años con una media de 82 meses, con la incidencia de 54,76 % de tumores benignos, 26,20 % de tumores *borderline*, y 19,04 % de tumores malignos, entre los 16 y 66 años con una media de 41 años como edad de presentación, coincidiendo con los datos presentados en múltiples publicaciones que

Cuadro 1. Características clínico-patológicas

	Número	%
Sexo		
Femenino	42	100
Masculino	0	
Edad (años) media(rango)	41 (16-66)	
Tamaño tumoral (cm)	7,76 cm (2-50)	
Cirugía tipo, N (%)		
Mastectomía total simple	28	66,66
Mastectomía parcial	7	16,66
Mastectomía radical modificada	6	14,28
Mastectomía parcial oncológica	1	2,38
Clasificación histológica		
Benignos	23	54,76
<i>Borderline</i>	11	26,20
Malignos	8	19,04
Características histológicas		
Hipercelularidad estromal		
Leve	24	57,14
Moderada	10	23,82
Severa	8	19,04
Atipia		
Leve	23	54,76
Moderada	11	26,20
Severa	8	19,04
Actividad mitótica / 10 HPF		
0-4	24	57,14
5-9	8	19,04
≥ 10	10	23,82
Márgenes		
Libre	38	90,47
Comprometido	4	9,53
Tratamiento adyuvante		
Radioterapia	4	9,52
Quimioterapia	2	4,76

oscilan entre un 40 % a un 60 % en los benignos, un 20 % a 40 % los *borderline* y de un 15 % al 30 % los tumores malignos ^(1,3,7,9). En Venezuela se realizó el reporte de 31 casos de tumor phyllodes con un seguimiento de aproximadamente 15 años en centro único ⁽²³⁾, con una incidencia de 3,61 % de todos los tumores fibroepiteliales, representando similares porcentajes basándose

en la hipercelularidad, pleomorfismo, conteo mitótico y atipia de la lesión ⁽²³⁾.

El diagnóstico en nuestro estudio fue realizado en más del 95 % con biopsia con aguja gruesa (BAG) siendo el método diagnóstico de elección preoperatoria, porque se ha observado que en punción aguja fina (PAF), menos del 9 % nos

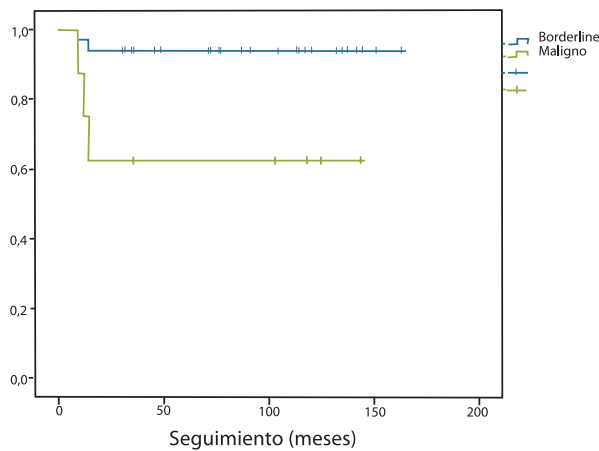


Figura 1. Curva de supervivencia global.

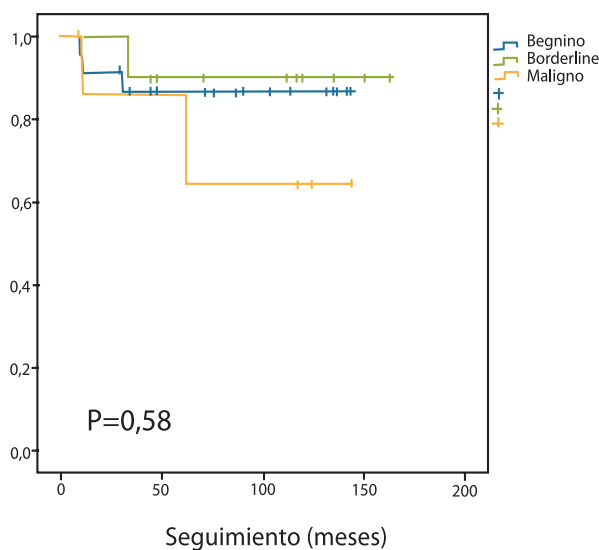


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad.

dan el diagnóstico comparado con el 44 % de las BAG, con un poder predictivo negativo del 93 % y predictivo positivo del 83 %^(24,25).

El fibroadenoma representa el diagnóstico diferencial de importancia. Las herramientas

histológicas con la que contamos actualmente nos permiten diferenciar la existencia en primer lugar de una lesión fibroepitelial y una lesión epitelial. En segundo lugar, estos métodos permiten hasta cierto punto predecir el comportamiento biológico de la lesión fibro-epitelial que facilitará la selección de la mejor opción terapéutica quirúrgica para el paciente. Sin embargo, existen casos en los cuales una hiperplasia estromal focal puede ser interpretada erróneamente, siendo el corte definitivo el que nos brindará el diagnóstico final de la biopsia. Los tumores phyllodes tienden a ser más grandes que los fibroadenomas con un margen de tamaño que puede variar de 1,5 cm a 28 cm según algunos reportes con una media de 7,4 cm^(26,27). En nuestro estudio la media del tamaño tumoral fue de 7,76 cm en un rango de 2 cm a 50 cm.

En la histología de los tumores phyllodes se han determinado factores adversos como la hiperplasia estromal severa, la atipia severa, la actividad mitótica mayor de 10 por campo de alto poder, con márgenes infiltrantes, así como márgenes quirúrgicos positivos o menores de 1 cm, son los determinantes de recurrencia tanto local como metastásica y de supervivencia global.

En la organización mundial de la salud (OMS) la tasa de recurrencia global de los tumores phyllodes fue del 21 %, por ello la importancia de clasificarlos en tumores benignos, *borderline* y malignos para determinar el riesgo a la recurrencia y a su vez la conducta a seguir. Se han demostrado tasas de recurrencias de 17 %, 25 % y 27 % respectivamente, con una supervivencia libre de recurrencia entre 54 % y 87 %^(1,3,7,9,28). En nuestro estudio solo hubo recurrencias locales, no metastásicas y la tasa de recurrencia se reportó en 13 %, 9 % y 22,2 % respectivamente con una supervivencia libre de recurrencia del 85,7 %. Estas recurrencias pueden ser determinadas según las características histológicas, como la hiperplasia estromal, las atipias, mitosis y la naturaleza de los márgenes del tumor, que hacen su diferenciación en grados. A pesar de su valor

estas características no nos pueden predecir el comportamiento individual de estos tumores, por ello se han creado nomogramas con la finalidad de conocer y calcular la supervivencia libre de recurrencia basados en 3 criterios histológicos y en el estado de los márgenes quirúrgicos, pudiendo ser aplicado para el manejo individual del paciente ^(1,29,30).

La supervivencia global en nuestro estudio fue reportada en 88,1 % ($P=0,011$), siendo de mejor pronóstico todos aquellos pacientes con tumores benignos y *borderline* con respecto a los malignos. En la actualidad se ha obtenido una supervivencia global que oscila entre 54 % a 82 % y 23 % a 42 % de 5 a 10 años respectivamente ^(1, 7,26).

Se ha observado que la excisión total con un apropiado margen mayor a 1 cm y factores histológicos no adversos como la histopatología de los márgenes, proporciona al paciente la posibilidad de supervivencia libre de enfermedad y una herramienta importante al especialista para el manejo de las pacientes

con tumores phyllodes y poder echar mano a las herramientas de la terapia adyuvante como radioterapia y quimioterapia, cuando se amerite, pero actualmente no se ha logrado encontrar el beneficio estadísticamente significativo de su utilización, por ello la recomendación en el uso individual de estos recursos ⁽³¹⁻³³⁾.

En conclusión nuestro estudio reproduce las características y el comportamiento de los tumores phyllodes en nuestra población comparados con los resultados descritos en la literatura internacional. La determinación clínico-histológica nos permite no solo caracterizarlos sino establecer su comportamiento en la supervivencia global y libre de enfermedad. Es necesario hacer estudios de biología molecular y ploidía de estos tumores para encontrar los índices, que en el futuro permitan seleccionar de manera más asertiva el tratamiento más eficaz para los pacientes. Por último, nunca sobra la insistencia de los programa de pesquisa que permitan resear tumores de menor tamaño que serán de mejor manejo y pronóstico.

REFERENCIAS

1. Tan PH, Thike AA, Tan WJ, Thu MM, Busmanis I, Li H, et al. Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: A nomogram based on histological criteria and surgical margins. *J Clin Pathol*. 2012;65(1):69-76.
2. Muller J. *Über Den Feinern Bau Und Die Formen Der Krankhaften Geschwulste*. Berlin: G Reimer; 1838.
3. Geisler DP, Boyle MJ, Malnar KF, McGee JM, Nolen MC, Fortner SM, et al. Phyllodes tumors of the breast: A review of 32 cases. *Am Surg*. 2000;66:360-366.
4. Rosai J. En: Rosai J Ackerman V, editores. *Surgical Pathology*. 10ª edición. Filadelfia: El Sevier Mosby; 2010.p.1659-1770.
5. Tan PH, Jayabaskar T, Chuah KL, Lee HY, Tan Y, Hilmy M, et al. Phyllodes tumors of the breast: The role of pathologic parameters. *Am J Clin Pathol*. 2005;123:529-540.
6. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. En: Robbins S, Cotran C, editores. *Pathologic basis of disease*, 8ª edición. Filadelfia: Saunders Elsevier; 2011.p.1065-1095.
7. Ben Hassouna J, Damak T, Gamoudi A, Chargui R, Khomsi F, Mahjoub S, et al. Phyllodes tumors of the breast: A case series of 106 patients. *Am J Surg*. 2006 ;192(2):141-147.
8. Mora AE, Beteta JA, Russo M, Chargui R, Khomsi F, Mahjoub S, et al. Tumor phyllodes de la mama. Casuística de 15 años. *Rev Venez Oncol*. 2001;25(2):62-69.
9. Lin CC, Chang HW, Lin CY, Chiu CF, Yeh SP. The clinical features and prognosis of phyllodes tumors: A single institution experience in Taiwan. *Int J Clin Oncol*. 2013;18(4):614-620.
10. Azzopardi JG. En: Azzopardi J, editor. *Sarcoma of the*

- breast. Filadelfia: WB Saunders Co; 1979.p.355-339.
11. Sawyer EJ, Poulson R, Hunt FT, Jeffery R, Elia G, Ellis IO, et al. Malignant phyllodes tumors show stromal overexpression of c-myc and c-kit. *J Pathol.* 2003;200(1):59-64.
 12. Sawyer EJ, Hamby AM, Ellis P, Lakhani SR, Ellis IO, Boyle S, et al. Molecular analysis of phyllodes tumors reveals distinct changes in the epithelial and stromal components. *Am J Pathol.* 2000;156:1093-1098.
 13. Jones AM, Mitter R, Springall R, Graham T, Winter E, Gillett C, et al. Phyllodes Tumour Consortium. A comprehensive genetic profile of phyllodes tumours of the breast detects important mutations, intra-tumoral genetic heterogeneity and new genetic changes on recurrence. *J Pathol.* 2008;214(5):533-544.
 14. Jones AM, Mitter R, Poulson R, Gillett C, Hanby AM, Tomlinson IP, et al. mRNA expression profiling of phyllodes tumours of the breast: Identification of genes important in the development of borderline and malignant phyllodes tumours. *J Pathol.* 2008;216:408-417.
 15. Jara-Lazaro AR, Tan PH. Molecular pathogenesis of progression and recurrence in breast phyllodes tumors. *Am J Transl Res.* 2009;1:23-34.
 16. Karim RZ, O'Toole SA, Scolyer RA. Recent insights into the molecular pathogenesis of mammary phyllodes tumors. *J Clin Pathol.* 2013;66(6):496-505.
 17. Kwon JE, Jung WH, Koo JS. Molecules involved in epithelial-mesenchymal transition and epithelial-stromal interaction in phyllodes tumors: Implications for histologic grade and prognosis. *Tumour Biol.* 2012;33(3):787-798.
 18. Karim RZ, Gerega SK, Yang YH, Horvath L, Spillane A, Carmalt H, et al. Proteins from the Wnt pathway are involved in the pathogenesis and progression of mammary phyllodes tumours. *J Clin Pathol.* 2009;62:1016-1020.
 19. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zagars GK, Pisters PW, Pollock RE, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer.* 2000;89(7):1502-1511.
 20. Rowell MD, Perry RR, Hsiu JG, Barranco SC. Phyllodes tumors. *Am J Surg.* 1993;165:376-379.
 21. Asoglu O, Ugurlu MM, Blanchard K, Grant CS, Reynolds C, Cha SS, et al. Risk factors for recurrence and death after primary surgical treatment of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol.* 2004;11(11):1011-1017.
 22. Guillot E, Couturaud B, Reyat F, Curnier A, Ravinet J, Lae M, et al. Management of phyllodes breast tumors. *Breast J.* 2002;17(2):127-136.
 23. Mora A, Beteta J, Russo M, Reigosa A, Cobos M, Caleiras E, et al. Tumor Phyllodes de la mama. Casuística de 15 años. *Rev Venez Oncol.* 2001;13(4):150-155.
 24. Komenaka IK, El-Tamer M, Pile-Spellman E, Hibshoosh H. Core needle biopsy as a diagnostic tool to differentiate phyllodes tumor from fibroadenoma. *Arch Surg.* 2003;138:987-990.
 25. Gould D, Salmans JA, Lassinger BK, Contreras A, Gutierrez C, Bonefas E, et al. Factors associated with phyllodes tumor of the breast after core needle biopsy identifies fibroepithelial neoplasm. *J Surg Res.* 2012;178:299-303.
 26. Velazquez-Dohorn M, Gamboa-Dominguez A, Medina-Franco H. Phyllodes tumor of the breast: Clinic pathologic analysis of 22 cases. *Rev Invest Clin.* 2013;65(3):214-220.
 27. Pimiento JM, Gadgil PV, Santillan AA, Lee MC, Esposito NN, Kiluk JV, et al. Phyllodes tumors: Race-related differences. *J Am Coll Surg.* 2011;213(4):537-542.
 28. Teo JY, Cheong CS, Wong CY. Low local recurrence rates in young Asian patients with phyllodes tumours: Less is more. *ANZ J Surg.* 2012;82(5):325-328.
 29. Taira N, Takabatake D, Aogi K, Ohsumi S, Takashima S, Nishimura R, et al. Phyllodes tumor of the breast: Stromal overgrowth and histological classification are useful prognosis-predictive factors for local recurrence in patients with a positive surgical margin. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37(10):730-736.
 30. Tan EY, Tan PH, Yong WS, Wong HB, Ho GH, Yeo AW, et al. Recurrent phyllodes tumors of the breast: Pathological features and clinical implications. *ANZ J Surg.* 2006;76(6):476-480.
 31. Barth RJ Jr, Wells WA, Mitchell SE, Cole BF. A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(8):2288-2294.
 32. Abdalla HM, Sakr MA. Predictive factors of local recurrence and survival following primary surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2006;18(2):125-133.
 33. Taira N, Takabatake D, Aogi K, Ohsumi S, Takashima S, Nishimura R, et al. Phyllodes tumor of the breast: Stromal overgrowth and histological classification are useful prognosis-predictive factors for local recurrence in patients with a positive surgical margin. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37(10):730-736.

RESPUESTA ENDOSCÓPICA A LA TERAPIA CON ARGÓN PLASMA EN RECTITIS ACTÍNICA CRÓNICA

HUGO A GORI GIMÉNEZ, SYLVIA F BENÍTEZ, MARÍA RODRÍGUEZ, WALLIA WEVER

UNIDAD DE EXPLORACIONES DIGESTIVAS, LA FLORESTA. CLÍNICA LA FLORESTA. HOSPITAL MILITAR "DR. CARLOS ARVELO", CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

La rectitis actínica se presenta posterior a la radioterapia (5 % -15 %). La radiosensibilidad de la mucosa produce ulceraciones y sangrado debido a una endarteritis obliterante. La coagulación con Argón Plasma ha demostrado gran efectividad. **MÉTODO:** Se incluyeron 23 pacientes con antecedente de radioterapia, rectorragia y sospecha de rectitis actínica. Se estableció la escala clínica de sangrado rectal y se aplicó la escala de Zinicola para los hallazgos endoscópicos. Se aplica Argón Plasma en sesiones variables para cada paciente. **RESULTADOS:** 17 pacientes eran del sexo masculino (73,9 %), todos los pacientes consultaron por rectorragia, el promedio de inicio de la rectorragia fue 17 meses. El principal hallazgo son las telangiectasias en todos los pacientes. 14 pacientes tenían sangrado activo en la primera endoscopia (60,8 %). La forma moderada es la presentación más frecuente (47,82 %). Se realizaron un total de 49 sesiones. Hay disminución progresiva del número y la extensión de las telangiectasias y sustitución progresiva por fibrosis, así como disminución del sangrado activo en las sesiones posteriores. **CONCLUSIONES:** La respuesta al Argón Plasma es individual, a mayor puntaje en escala de Zinicola mayor número de sesiones. El Argón Plasma es un método seguro y eficaz en el tratamiento de la rectitis actínica crónica.

PALABRAS CLAVE: Argón Plasma, coagulación, telangiectasias, rectitis actínica, crónica, radioterapia.

SUMMARY

The actinic rectitis takes an important place following radiotherapy (5 %-15 %). Radiosensitivity of the mucosa causes ulcers and bleeding due to an obliterated endarteritis. Argon Plasma coagulation has shown great effectiveness. **METHODS:** We included 23 patients with a history of radiation therapy, rectal bleeding and suspicion of actinic rectitis. The clinical scale of rectal bleeding was measured using Zinicola's scale for endoscopic findings. We did apply Argon Plasma in a different quantity of sessions for each patient. **RESULTS:** In 17 patient's witch (73.9 %) were male, all of the patients tested for rectal bleeding, the average starting time for rectorragia was 17 months. The main finding is telangiectasias in all patients. 14 patients had active bleeding at the first endoscopy (60.8 %). Mild is the most frequent presentation (47.82 %). A total of 49 sessions we were made. There is a progressive decrease in the number and extent of telangiectasia's and progressive fibrosis by replacement, as well as reduction of the active bleeding in subsequent sessions. **CONCLUSIONS:** The response to the Argon Plasma is individual, to higher score on a Zinicola's scale corresponds greater number of sessions. Argon Plasma coagulation is a safe and effective method for the treatment of the chronic actinic rectitis.

KEYWORDS: Argon Plasma, coagulation, telangiectasia's, chronic, actinic rectitis, radiotherapy.

INTRODUCCIÓN

L

a rectitis o proctitis secundaria al tratamiento de radioterapia se presenta entre el 5 % y 15 % de los pacientes en la mayoría de las series y en un intervalo de tiempo que puede oscilar entre los tres

Recibido: 21/10/2013 Revisado: 15/11/2013

Aceptado para publicación: 03/12/2013

Correspondencia: Dr. Hugo Gori. Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Av. José Ángel Lamas Urb. Artigas, San Martín, Caracas. Tel:+5821240611. E-mail: hugogori@cantv.net Tel: 04141291985

meses y los treinta años después de la conclusión del tratamiento, pero el promedio de presentación es entre 12 a 24 meses después de la radiación. El uso de esta modalidad terapéutica en cáncer de endometrio, cuello uterino y próstata en sus distintas modalidades (radioterapia externa, braquiterapia, combinación o implante perineal o semilla) son los antecedentes más frecuentes en estos pacientes ⁽¹⁾.

La radiosensibilidad de la mucosa gastrointestinal provoca comúnmente lesiones ulcerativas y hemorrágicas. Característicamente se describe una endarteritis obliterante de arteriolas de la mucosa y submucosa con isquemia tisular secundaria, desarrollo de lesiones neovasculares y subsecuente fibrosis. Las lesiones endoscópicas más frecuentes son la friabilidad de la mucosa, las telangiectasias y las úlceras. Más severamente estenosis y fistulas. Los síntomas derivados de esta afectación mucosal son la diarrea, pujo, tenesmo, rectorragia y proctalgia. El sangrado rectal varía según el grado de severidad y la extensión de la afectación mucosal, generalmente anemizándolo crónicamente al paciente o presentando rectorragia importante. La severidad de la rectitis actínica está relacionada con la modalidad de la radioterapia y la dosis empleada, así como los antecedentes del paciente; el tabaquismo, la diabetes mellitus, ingesta de algunos medicamentos y proctitis previas ⁽²⁾.

Varias modalidades terapéuticas se han utilizado en la terapia de la rectitis actínica (RA): enemas con esteroides, formaldehído tópico, ácidos grasos de cadena corta, sucralfato vía oral o en enemas, antioxidantes, pentoxifilina, sulfasalazina, 5-aminosalicilatos, tocoferol y el uso de las cámaras hiperbáricas. Más recientemente los métodos endoscópicos de ablación, electrocoagulación bipolar, coagulación con sonda caliente, el láser en sus distintas modalidades y la coagulación con Argón Plasma (AP) ⁽³⁻⁶⁾.

Desde el punto de vista endoscópico se

conocen pocas clasificaciones que engloben los hallazgos encontrados en la mayoría de los pacientes. Recientemente el *score* de Zinicola no solo permite evaluar y gradar la severidad de la rectitis actínica sino la eficacia del tratamiento con AP. Dicho *score* se basa en 3 parámetros: distribución de las telangiectasias, superficie rectal comprometida y presencia de sangre fresca ⁽⁴⁾.

En la terapéutica con AP, el gas ionizado dirigido a la mucosa pero sin contactarla, coagula grandes superficies sangrantes con una penetración transmural limitada, lo que disminuye el riesgo de necrosis transmural, fibrosis, estenosis, fistulas o perforación ⁽⁵⁾.

La terapia con AP está incrementando su uso como primera línea en el tratamiento de la rectitis actínica. Debe evitarse tratar grandes áreas en las presentaciones extensas por el riesgo a estenosis y otras complicaciones locales, sugiriéndose varias sesiones para el tratamiento de las mismas. La tasa de éxito varía entre el 80 % al 100 % con complicaciones variables que van del 0 % al 18 % ^(7,8).

MÉTODO

Se trata de un estudio prospectivo, correlacional. Se incluyeron 23 pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 44 y 78 años, todos con antecedente de radioterapia externa pélvica con o sin braquiterapia, con cuadros de rectorragia (escalas de sangrado entre 1 y 4 puntos) y sospecha clínica de rectitis actínica, desde junio 2008 hasta enero 2013 a quienes se les realizó previa anestesia endovenosa con Propofol® la evaluación endoscópica con videocolonoscopio Fujinon 4 400®. La caracterización de la severidad de la rectitis actínica se hizo a través de la escala de Zinicola (Saunders modificada), a todos se les aplicó tratamiento con AP con un equipo ERBE® APC VIO 200, con flujo de gas argón fijado a 3 L/min y poder eléctrico de 60 W. A través de sonda 2 200 A, de 2,3 mm de diámetro y 2,2 m de

largo se hace pasar el flujo de gas a escasos mm de la lesión a tratar, iniciándose con las lesiones de mayor tamaño o las que se encontraban con sangrado activo en el momento del estudio, tratándose un máximo de 10 a 15 telangiectasias por sesión. Estas últimas variaron en número según la evolución de los pacientes y los controles

endoscópicos posteriores igualmente evaluados con la misma escala. Todos los pacientes fueron seguidos regularmente por consulta posterior a la(s) aplicaciones de AP. El procedimiento diagnóstico, terapéutico(s) fue realizado por el mismo endoscopista experimentado.

ESCALA DE ZINICOLA

Distribución de las telangiectasias

- Recto distal (< 10 cm del borde anal) -----1 punto

- Totalidad del recto (> 10 cm del borde anal) -----2 puntos

Superficie cubierta por telangiectasias

- Menos de 50 % -----1 punto

- Más de 50 %-----2 puntos

Presencia de sangre fresca:

- No existencia-----0 punto

-Sangre fresca----- 1 punto

El puntaje acumulativo determina la categoría de severidad endoscópica de la proctitis actínica en 3 grados:

(ligera - 2 puntos)

(moderada - 3 puntos)

(severa - 4/5 puntos)

La evaluación clínica a través de la escala de sangrado rectal se especifica de la siguiente manera:

Sin sangrado----- 0 puntos

Sangrado intermitente (1 o menos veces por semana) ----- 1 punto

Sangrado persistente (2 o más veces por semana) ----- 2 puntos

Sangrado diario o anemia -----3 puntos

Sangrado que requiere transfusión----- 4 puntos

Se utilizó la historia clínica de todos los pacientes incluidos en el estudio; edad, sexo, diagnóstico de base por el que recibe la radioterapia externa (RT), otras modalidades de radioterapia, tiempo de aparición del sangrado rectal, otros síntomas, tratamientos adicionales

previos o adyuvantes, hemoglobina-hematocrito, necesidad de transfusiones. Las distintas sesiones del tratamiento con AP fueron guardadas en formato digital Dataslide® para el seguimiento de cada caso.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 23 pacientes con el diagnóstico de rectitis actínica a quienes se le realizó tratamiento con AP. 17 (73,9 %) eran del sexo masculino y 6 femenino 26,1 %. La edad promedio fue de 61 años (44-78 años). El antecedente más frecuente fue el adenocarcinoma de próstata más radioterapia externa en los hombres (88,2 %) y adenocarcinoma de cuello uterino en las mujeres (66,6 %). El promedio del inicio de los síntomas fue de 17 meses posterior a la culminación de la RE (2- 32 meses). El 100 % de los pacientes consultaron por rectorragia (1-4 puntos). 9 (39,1 %) presentaron anemia (8,4 g %). 5 pacientes (21,7 %) requirieron transfusiones de concentrado globular con un promedio de 5 paquetes durante la terapia endoscópica (2-8 unidades). Se presentó pujo y tenesmo en 2 pacientes (8,6 %). Se realizó un promedio de 3 sesiones de AP por paciente ⁽¹⁻⁵⁾. La terapia adicional fue poco frecuente y consistió en el uso de prednisona VO antes de ser referido para AP, eritropoyetina y hierro VO en el mejoramiento de las cifras hematológicas y cámara hiperbárica, esta última en solo 1 paciente (4,3 %). 1 paciente (4,3 %) diabético presentó como complicación una bacteriemia que ameritó hospitalización para tratamiento con antibióticos endovenoso. Se realizaron un total de 49 sesiones de aplicación de AP.

Hallazgos de la primera endoscopia: el principal hallazgo fueron las telangiectasias en todos los pacientes, localizadas en la cara anterior del recto bajo: 10 pacientes (43,47 %) (1 punto en cuanto a la distribución y 1 punto en cuanto a la superficie cubierta por las telangiectasias). 11 pacientes tenían 3 puntos (47,82 %) y 2 pacientes tenían 4 puntos (8,69 %). 14 pacientes (60,8 %) presentaban sangrado activo en el momento de la primera endoscopia diagnóstica (1 punto más por sangrado). De los pacientes presentaron distribución de las telangiectasias con un valor de 2 puntos, 2 de ellos la afectación incluía el

sigmoides (18,18 %) y en 1 hasta recto medio (9,09 %). 8 pacientes (72,72 %) presentaron 2 puntos en cuanto a la superficie afectada. 3 pacientes (13,04 %) presentaron además de las telangiectasias la presencia de úlceras, 2 pacientes (8,6 %) con úlceras se les aplicó AP en los bordes por sangrado activo. Cada sesión se realizaba con uno a dos meses de intervalo. La fulguración se iniciaba con las telangiectasias sangrantes o en las de mayor tamaño y con un máximo de 8 a 10 por sesión. 10 pacientes (43,47 %) recibieron una sola sesión de AP. Del total de los 23 pacientes, 4 (17,39 %) pertenecieron al grupo de rectitis actínica leve, 11 pacientes (47,82 %) al grupo moderada y 8 (34,78 %) pacientes en el grupo de rectitis severa (Figura 1).

Evaluación endoscópica en sesiones posteriores: en 13 pacientes (56,52 %) recibieron entre 2 y 5 sesiones. 7 pacientes (30,43 %) presentaban sangrado activo para la segunda sesión de AP, 1 de ellos no lo tenía para la primera sesión. 4 pacientes (17,39 %) para la tercera sesión. 2 pacientes (8,69 %) para la cuarta sesión y ya había cedido para la quinta sesión en ambos (Figura 2). La mayoría de los pacientes se concentran en las primeras 2 sesiones (36 sesiones: 73,46 %) (Figura 3).

En la evaluación endoscópica posterior a la primera aplicación de AP, se aprecia una disminución del número de las telangiectasias, así como disminución de la afectación de la superficie cubierta por las mismas, coincidiendo con la mejoría clínica de los pacientes. Las sesiones más posteriores de AP llevan hasta la desaparición de las lesiones con sustitución por tejido cicatricial, lo que trae una disminución progresiva en 1 del puntaje endoscópico según la clasificación de Zinicola lo cual es variable en cada paciente. 7 pacientes (30,43 %) tuvieron entre 3 y 5 sesiones de AP, todos ellos terminaron su última sesión con 2 puntos.

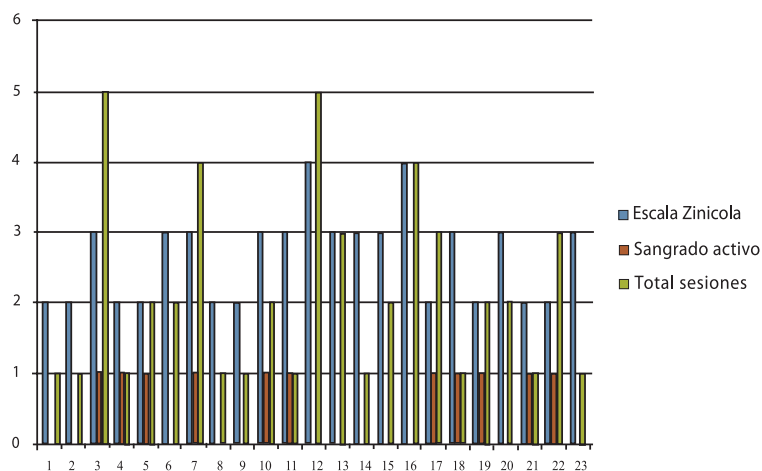


Figura 1. Escala de Zinicola en la primera endoscopia.

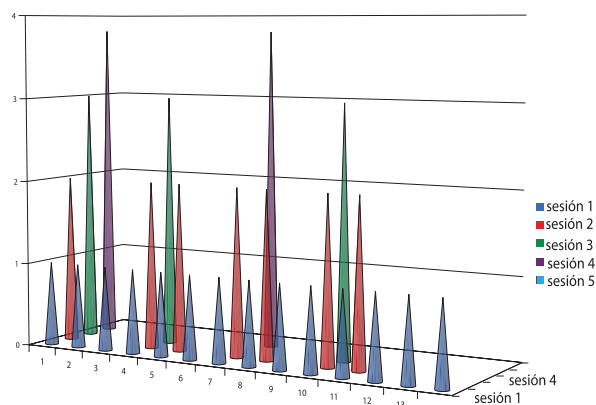


Figura 2. Sangrado rectal en sesiones posteriores.

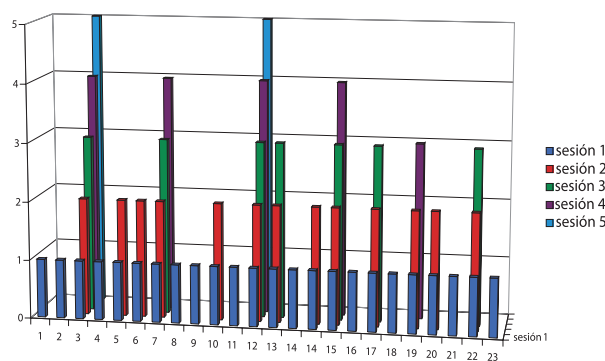


Figura 3. Distribución de las sesiones de Argon Plasma.

DISCUSIÓN

La rectitis actínica crónica es la complicación tardía más frecuente de la RT de la zona pélvica. Su presentación clínica es variable en el tiempo pudiendo aparecer desde meses hasta inclusive años después de finalizada la RT. La presentación endoscópica más común es la telangiectasia pero pueden verse úlceras sangrantes al momento del diagnóstico. Los pacientes con RA presentan

sangrado rectal generalmente asociado a las evacuaciones, siendo la causa más frecuente de referencia al gastroenterólogo. La severidad de la RA es variable para cada paciente, aumentando la misma ante la presencia de técnicas combinadas de radiación. El mayor número de sesiones fueron realizadas en pacientes con 4 y 5 puntos en cualquiera de los 2 criterios de la escala de Zinicola y aquellos con sangrado activo en el momento del diagnóstico (1 punto). Los

tratamientos adicionales mencionados en este trabajo solo fueron complemento de la terapia con AP el cual fue considerado el de primera línea.

La respuesta endoscópica al tratamiento con AP consiste en una disminución del número y extensión de las telangiectasias y la sustitución por tejido cicatricial, lo que se traduce en cese progresivo del sangrado. Fue evidente la mejoría clínica y endoscópica de la mayoría de los pacientes para la segunda sesión.

La mayoría de los pacientes pertenecen a la categoría de rectitis actínica moderada. Más de la

mitad de los pacientes presentan sangrado activo al momento de la primera evaluación endoscópica y es el factor principal que aumenta el número de sesiones para controlar el sangrado.

La terapia con AP es un método seguro y eficaz en el tratamiento de la RA. La respuesta al AP es individual. Debe realizarse siguiendo protocolos de aplicación, en cuando a la cantidad de electrofulguraciones por sesión y frecuencia de las mismas para evitar las complicaciones y debe ser realizado por endoscopistas entrenados en el uso del AP.

REFERENCIAS

1. Tagkalidis PP, Tjandra JJ. Chronic radiation proctitis. *ANZ J Surg.* 2001;71(4):230-237.
2. Tjandra JJ, Sengupta S. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(12):1759-1765.
3. Lee J. Radiation proctitis: A niche for the argon plasma coagulator. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(5):779-781.
4. Zinicola R, Rutter MD, Falasco G, Brooker JC, Cennamo V, Contini S, et al. Hemorrhagic radiation proctitis: Endoscopic severity may be useful to guide therapy. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18(5):439-444.
5. Wilson SA, Rex DK. Endoscopic treatment of chronic radiation proctopathy. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22(5):536-540.
6. Hass EM, Bailey HR, Farragher I. Application of 10 percent formalin for the treatment of radiation-induced hemorrhagic proctitis. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(2):213-217.
7. Postgate A, Saunders B, Tjandra J, Vargo J. Argon plasma coagulation in chronic radiation proctitis. *Endoscopy.* 2007;39(4):361-365.
8. Swan M, Moore G, Sievert W, Devonshire DA. Efficacy and safety of single-session argon plasma coagulation in the management of chronic radiation proctitis. *Gastrointest Endosc.* 2010;72(2):150-154.

LINFOMAS DE HODGKIN PRIMARIOS EXTRAGANGLIONARES CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS EN 20 PACIENTES VENEZOLANOS

KEYLA M PINEDA DABOIN, GABRIELA ROSAS-GARCÍA, MARÍA ISABEL ROSAS-GARCÍA,
ARTURO ROSAS-URIBE.

INSTITUTO ANATOMOPATOLÓGICO, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.
CARACAS, VENEZUELA. DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA, NUEVA YORK HOSPITAL QUEENS, EE.UU.
PAEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE, SPECIALISTS OF HOUSTON, HOUSTON, TEXAS, EE.UU

RESUMEN

Revisamos las características clínico patológicas en 20 pacientes venezolanos con linfomas de Hodgkin primarios extraganglionares, 12 eran del género femenino y 8 del masculino, con edades entre 14 y 72 años (mediana de 29). Cinco se localizaron en los pulmones, 3 en la médula ósea, 3 en las amígdalas palatinas, 3 para-espinales, 2 en el hígado, y uno cada uno en órbita, tejidos blandos, hueso y nariz. Histológicamente, 12 fueron nodulares esclerosantes, 3 celularidad mixta y 5 no clasificables. Analizamos los hallazgos inmunofenotípicos que permiten su identificación y diferenciación con enfermedades que los simulan.

PALABRAS CLAVE: Pacientes, ganglio, linfoma, clasificación, Hodgkin.

SUMMARY

We reviewed the clinic and pathological characteristics in 20 Venezuelan patients with primary extra nodal Hodgkin's lymphomas, 12 were females and 8 were males, with ages between 14 years and 72 years old (median of 29 years). Five were located in the lungs, 3 in bone marrow, and 3 in tonsils, 3 para-spinal, 2 in liver, and one each in the orbit, soft tissues, bone and nose. Histologically, 12 were nodular sclerosing, 3 mixed cellularity and 5 unclassifiable. We analyzed the immunophenotypical findings that allow its identification and differentiations with diseases which simulate them.

KEY WORDS: Patients, node, lymphoma, classification, Hodgkin.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas de Hodgkin son tumores malignos principalmente primarios en los ganglios linfáticos, los que afectan inicialmente órganos y tejidos extraganglionares son poco frecuentes; representando, en la literatura revisada, menos del 10 % de todos los linfomas de Hodgkin. El diagnóstico, en la mayoría de los casos, puede hacerlo el patólogo/hematopatólogo con el microscopio óptico convencional en material adecuadamente obtenido y procesado, información clínica pertinente y experiencia profesional. No obstante, con una

Recibido: 13/09/2013 Revisado: 15/11/2013

Aceptado para publicación: 12/12/2013

Correspondencia: Dra. Keyla Pineda. Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" Av. José Ángel Lamas, Urb. Artigas, San Martín. Caracas, Venezuela.
Tel: +5821240611. E-mail: arosas@cantv.net. arudoc@hotmail.com.

frecuencia variable, tiene que recurrir a estudios especializados para lograrlo: microscopia electrónica de transmisión, inmunocito/histoquímica, citometría, citogenética y biología molecular o genética. El médico clínico (hematólogo/oncólogo), con la información clínica, de laboratorio, radiológica y tomográfica que tiene a su disposición, es el responsable de precisar si el linfoma en su paciente es primario o secundario ⁽¹⁻⁹⁾.

El propósito de nuestra revisión fue el de conocer e informar la frecuencia, localización y tipos histológicos de los linfomas de Hodgkin primarios extra-ganglionares en nuestra institución, revisar las enfermedades que los simulan y los estudios especializados que facilitan su identificación.

MÉTODO

Los 20 pacientes que estudiamos se identificaron en 60 casos con el diagnóstico de linfoma de Hodgkin extra-ganglionar, de los archivos del Instituto Anatomopatológico, Facultad de Medicina, de la Universidad Central de Venezuela; en un período de 15 años (1985-1999). Eliminamos 40 casos (29 mediastinales, 9 retroperitoneales y 2 mesentéricos) por considerarlos probablemente primarios en ganglios linfáticos. Revisamos en todos los casos las preparaciones histológicas teñidas con hematoxilina-eosina, la información clínica que acompañaba al material biopsiado y los estudios inmunohistoquímicos realizados en 6 casos (2 pulmonares, 2 en amígdalas palatinas, uno paraespinal y el otro en la médula ósea); en los cuales se emplearon los anticuerpos lambda, kappa, CD3, CD15, CD20, CD30, CD45 y EMA. Las diferentes variedades histológicas se clasificaron de acuerdo a los criterios de Lukes y Butler, y las recomendaciones más recientes (2008) de la OMS (Cuadro 1) ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Cuadro 1. Linfomas de Hodgkin. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (12)

-
- Predominio linfocitario nodular
 - Clásico :
 - Nodular esclerosante
 - Celularidad mixta
 - Rico en linfocitos
 - Depleción linfocitaria
-

RESULTADOS

De nuestros 20 pacientes, 12 fueron del género femenino y 8 del masculino, con edades entre 14 y 72 años (mediana de 29). En la información clínica disponible, ninguno de ellos tenía evidencia de linfoma fuera del sitio inicial de presentación. Las manifestaciones clínicas fueron inespecíficas y variaron de acuerdo a su localización, con aumento de volumen asintomático (amígdalas y tejidos blandos), síndrome febril prolongado de origen desconocido en los pacientes con afectación de la médula ósea y compresión medular tóraco-lumbar en los para-espinales. El sitio primario del linfoma fue anatómicamente variado y con predominio de los pulmones, (Cuadro 2). Los linfomas amigdalinos fueron unilaterales, el óseo era esternal y el de tejidos blandos afectaba la pared torácica antero-lateral. El estudio histológico con el microscopio de luz convencional, reveló características diagnósticas en todos los casos (Cuadro 3): 12 nodulares esclerosantes, 3 celularidad mixta y 5 no clasificables (Figura 1-6).

Los estudios inmunohistológicos en los 6 casos que revisamos: 3 nodulares esclerosantes (2 pulmonares y 1 para-espinal), 2 celularidad mixta en amígdalas palatinas y uno no clasificable en la médula ósea, mostraron, en las células de Reed-Sternberg y sus variantes, positividad con CD15 y CD30; negatividad para kappa, lambda, CD3 y CD45 e inmunorreactividad variable

con CD20 y EMA en escasas células tumorales (Figura 7 y 8).

Cuadro 2. Linfomas de Hodgkin primarios extra-ganglionares. Características clínicas en 20 pacientes venezolanos

Localización	No	%	F/M	Edad (años)
Pulmones	5	25,0	3/2	21 - 36
Médula ósea	3	15,0	3/0	25 - 40
Amígdalas palatinas	3	15,0	2/1	14 - 56
Para-espinales extra-durales	3	15,0	0/3	20 - 40
Hígado	2	10,0	2/0	45 y 50
Órbita, tejidos blandos, óseo y nasal	1 c/u	20,0	2/2	42 - 72
Total	20	100,0	12/8	14 - 72

F: femenino M: masculino c/u: cada uno.

Cuadro 3. Linfomas de Hodgkin primarios extra-ganglionares. Características histológicas en 24 pacientes venezolanos

Localización	NE	CM	DL	NC
Pulmones	5	-	-	-
Médula ósea	-	-	-	3
Amígdalas palatinas	-	3	-	-
Paraespinales	3	-	-	-
Hígado	-	-	-	2
Órbita, tejidos blandos, hueso y nariz	1 c/u	-	-	-
Total	12	3	0	5

NE: Nodular esclerosante. CM: Celularidad mixta. DL: Depleción linfocitaria. NC: No clasificable.

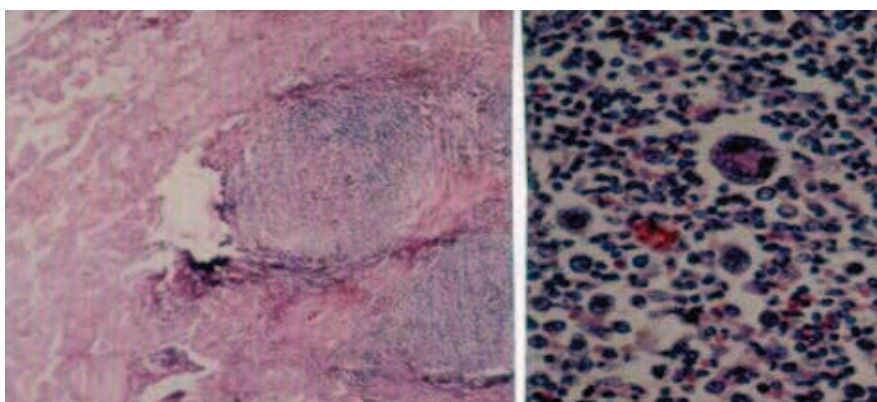


Figura 1. Pulmón. Se aprecia infiltración focal por linfoma de Hodgkin nodular esclerosante. (H&E).

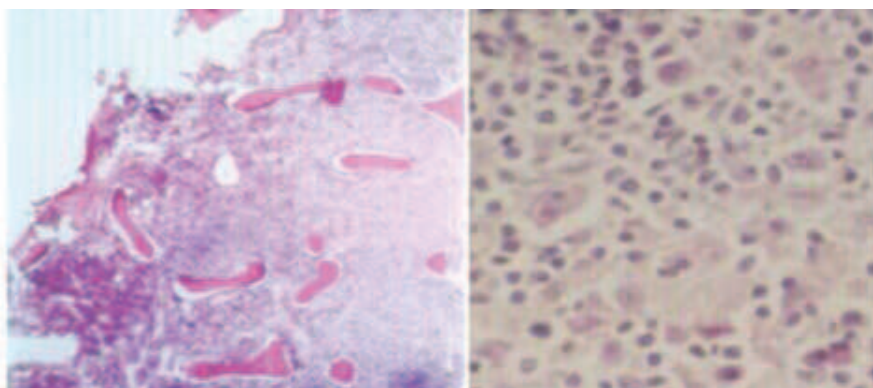


Figura 2. Médula ósea. Hay extensa infiltración por linfoma de Hodgkin no clasificable (H&E).

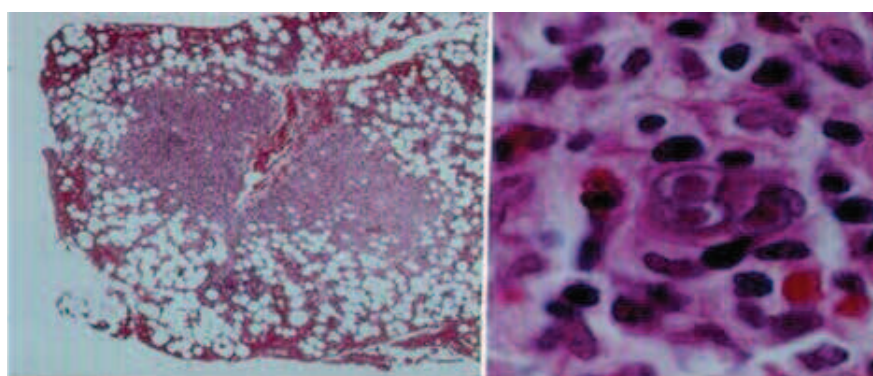


Figura 3. Médula ósea. La infiltración por linfoma de Hodgkin inclasificable es focal (H&E).

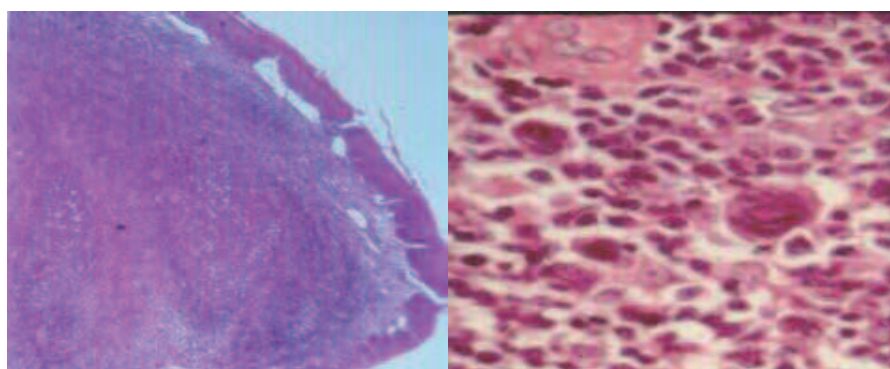


Figura 4. Amígdala palatina. El linfoma de Hodgkin celularidad mixta es interfolicular (H&E).

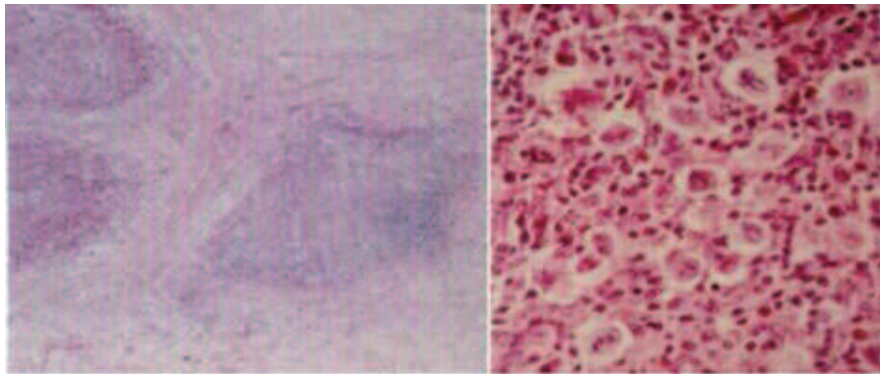


Figura 5. Tejido para-espinal. Muestra linfoma de Hodgkin nodular esclerosante (H&E).

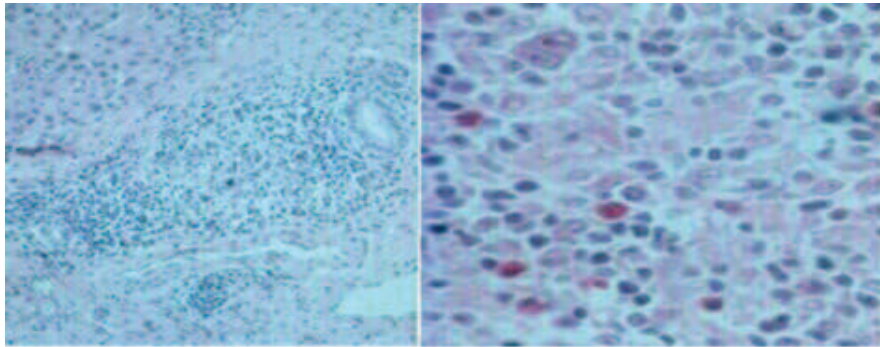


Figura 6. Hígado. Se observa infiltración portal por linfoma de Hodgkin no-clasificable (H&E).

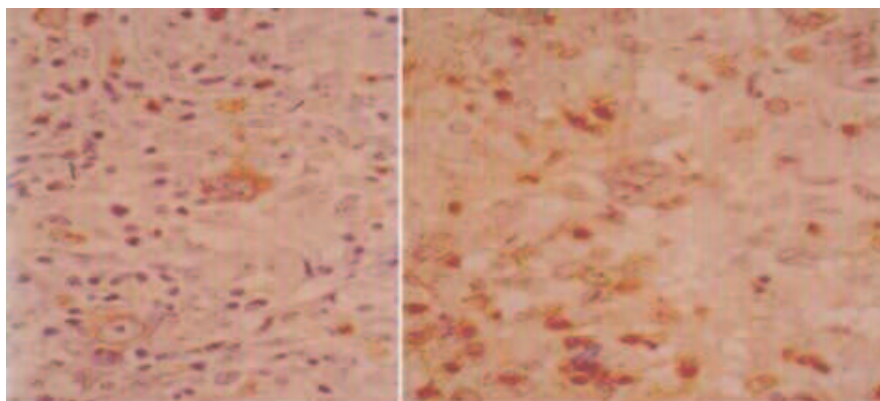


Figura 7. Inmunohistoquímica. La célula de Reed-Stenberg es positiva con CD15 y negativa para CD3 (PAP).

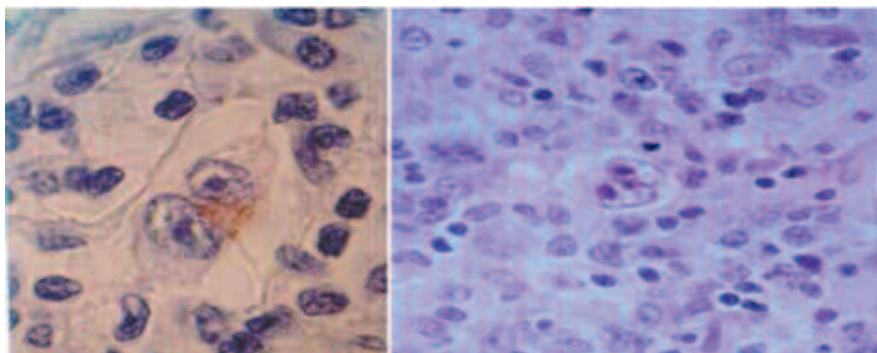


Figura 8. Inmunohistoquímica. Muestra positividad para CD30 y negatividad con CD45 en la célula de Reed-Stemkin (PAP).

DISCUSIÓN

Los linfomas de Hodgkin primarios extraganglionares son poco frecuentes y, aun cuando pueden observarse en diferentes tejidos y órganos, predominan en el tubo digestivo, las amígdalas palatinas y en los pulmones. En nuestra revisión, representaron el 1,1 % de 1 758 linfomas (Hodgkin y no-Hodgkin, ganglionares y extraganglionares) y el 4,3 % de los 460 linfomas de Hodgkin, estudiados en nuestra institución durante 15 años ⁽¹³⁻³⁰⁾.

El diagnóstico de linfoma de Hodgkin primario extraganglionar, como en nuestros casos, se puede hacer con el microscopio de luz convencional, empleando los criterios histológicos de Lukes y Butler. La variedad histológica que predominó, en la literatura revisada y nuestro estudio, fue la nodular esclerosante; las otras fueron poco frecuentes. En ocasiones, como en 5 de nuestros casos, lo escaso del tejido biopsiado y/o su localización (en especial en la médula ósea e hígado) no permite hacer la sub-clasificación histológica. No obstante, con los protocolos modernos de tratamiento, su pronóstico es similar al que se observa en la forma secundaria y ganglionar; con supervivencia prolongada e

inclusive curaciones en la mayoría de los casos. En nuestros pacientes no tuvimos información clínica al respecto ^(8-12, 31-34).

El patólogo/hematopatólogo, con una frecuencia variable, tiene que recurrir a estudios especializados, principalmente inmunofenotípicos, para establecer el diagnóstico de linfoma de Hodgkin con precisión, sin olvidar que todos ellos son complementarios y no excluyentes. El linfoma de Hodgkin clásico, independientemente de su variedad histológica, muestra inmunorreactividad para CD15, CD30, PAX-5 y MUM-1 en la mayoría de las células de Reed-Sternberg y sus variantes; negatividad con CD2, CD3, CD45, CD68, CD75, BOB1, perforina/granzima y ALK; así como positividad ocasional con CD20, BCL6, CD79, Oct.2 y EMA en escasas células tumorales. Excepcionalmente, las células de Reed-Sternberg y sus variantes, muestran marcadores exclusivos de linfocitos-T o células dendríticas foliculares. Genotípicamente, presentan rearrreglos monoclonales de inmunoglobulinas y en ocasiones del receptor de células-T (TCR), aneuploidía, hipertetraploidía y ausencia de translocaciones; la presencia del virus Epstein-Barr (VEB) es mayor en la variedad celularidad mixta y menor en el nodular esclerosante;

encontrándose LMP-1 y EBNA-1 en las células tumorales infectadas con el VEB ⁽³⁵⁻⁴¹⁾.

Por otra parte, el linfoma de Hodgkin predominio linfocitario nodular, además de ser histológicamente diferente a la forma clásica, tiene positividad para kappa o lambda, CD20, BCL6, CD45, CD75, CD79a, PAX-5, PIM-1, MYC, Oct-2 y BOB.1; negatividad con CD2, CD3, CD15, CD30, CD43, MUM-1, perforina/granzima y ALK; así como EMA e IgD ocasionalmente positivos. Genotípicamente muestra re-arreglo monoclonal funcional de inmunoglobulinas y ausencia de infección por el VEB ^(12, 42-44).

En el diagnóstico diferencial del linfoma de Hodgkin primario extraganglionar, hay que considerar enfermedades de diversa naturaleza, dependiendo principalmente de su localización (Cuadro 4). La información clínica pertinente y, en especial, los estudios inmunofenotípicos son, en muchos casos, necesarios para hacer la diferenciación.

El linfoma de células grandes anaplásicas es con frecuencia confundido con el linfoma de Hodgkin depleción linfocitaria. Sin embargo, su inmunorreactividad con CD2, CD4, CD5, CD25, CD43, EMA, ALK, granzima/perforina y TIA-1; y negatividad para CD15, PAX5, MUM1

y el VEB, facilitan la diferenciación. En el linfoma de linfocitos-T periféricos, en ocasiones diagnosticado como linfoma de Hodgkin celularidad mixta, encontramos positividad o negatividad aberrante, aislada o combinada, con CD4 y CD8; positividad ocasional para CD30, perforina/granzima, TIA-1 y CD56; así como negatividad con CD10, BCL6, PD 1 y CXCL 13. El linfoma tipo micosis fungoide puede simular principalmente el linfoma de Hodgkin celularidad mixta, su positividad para CD2, CD3 y CD4/CD8; conjuntamente con la negatividad con CD7, CD15, CD30, PAX5 y MUM1; permiten la diferenciación. El linfoma de células-B grandes con abundantes linfocitos-T / histiocitos reactivos, confundido con linfoma de Hodgkin predominio linfocitario o celularidad mixta, muestra en la mayoría de los casos, la translocación t (14;18) (q32;q21), inmunomarcadores pan-B positivos (CD19, CD20, CD22 y CD79a) y negatividad para CD15 y el VEB ⁽⁴⁵⁻⁵³⁾.

La histiocitosis de células de Langerhans muestra gránulos de Birbeck o Langerhans intracitoplasmáticos, con el microscopio electrónico de transmisión e inmunorreactividad con CD1a, langerina y proteína S-100. El sarcoma mielóide tiene positividad para mieloperoxidasa, CD13, CD33, CD34, CD117 y HLA-DR en las células tumorales; ambos tumores pueden simular principalmente linfoma de Hodgkin celularidad mixta. Los carcinomas indiferenciados, en especial los que muestran eosinofilia, pueden interpretarse erróneamente como linfomas de Hodgkin celularidad mixta; la presencia de tonofilamentos y desmosomas con el microscopio electrónico de transmisión, su positividad para queratinas de bajo peso molecular (AE1/AE3) y negatividad con los marcadores linfoides facilitan el diagnóstico diferencial. Los melanomas amelanóticos, primarios y metastásicos, pueden simular cualquier tipo de linfoma de Hodgkin; la presencia de premelanosomas con el microscopio electrónico de transmisión e inmunorreactividad para HMB-45, proteína S-100 y melan-A;

Cuadro 4. Linfomas de Hodgkin primarios extra ganglionares. Diagnóstico diferencial

- Linfomas no- Hodgkin
 - Células grandes anaplásicas
 - Linfocitos T- periféricos
 - Micosis fungoides
 - Células grandes-B con abundantes linfocitos-T / histiocitos reactivos
- Histiocitosis de células de Langerhans
- Sarcoma mielóide
- Carcinomas indiferenciados
- Melanomas
- Fibrohistiocitomas malignos

permiten precisar el diagnóstico. De los fibrohistiocitomas malignos, la variedad inflamatoria es la que puede simular un linfoma de Hodgkin; su positividad con CD34, CD99, CD117 y Bcl-2 conjuntamente con la negatividad para CD15, CD30, PAX-5 y MUM-1; establecen la diferenciación ⁽⁵⁴⁻⁶²⁾.

En conclusión, los linfomas de Hodgkin primarios extraganglionares son pocos

frecuentes. Su diagnóstico, aun cuando posible con el microscopio óptico convencional, requiere, en un número variable de casos, de estudios especializados, principalmente inmunofenotípicos para su confirmación. El médico clínico es el que tiene la responsabilidad de decidir si el linfoma en su paciente es primario o secundario.

REFERENCIAS

1. Chu PG, Chang KL, Arber DA, Weiss LM. Immunophenotype of hematopoietic neoplasm. *Sem Diag Pathol.* 2000;17:236-256.
2. Fraga M, Forteza J. Diagnosis of Hodgkin disease: An update on histopathological and immunophenotypical features. *Histol Histopathol.* 2007;22:923-935.
3. Harris NL. Hodgkin's lymphomas: Classification, diagnosis and grading. *Sem Hematol.* 1999;36:220-232.
4. Higgins RA, Blanckenship JE, Kinney MC. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of non-Hodgkin and Hodgkin lymphomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:441-461.
5. Pineda KMD, Rosas-García MI, Rosas-García G, Rosas-Uribe A. Conceptos cambiantes en los linfomas. *Rev Venez Oncol.* 2012;24(4):318-332.
6. Sen F, Vega F, Medeiros LJ. Molecular genetic methods in the diagnosis of hematologic neoplasms. *Sem Diag Pathol.* 2002;19:72-93.
7. Taylor CR. Hodgkin disease is a non-Hodgkin lymphoma. *Hum Pathol.* 2005;36:1-4.
8. Torti FM, Portlock CR, Rosenberg SA, Kaplan HS. Extra-lymphatic Hodgkin's disease. Prognosis and response to therapy. *Am J Med.* 1981;70:487-492.
9. Wood NL, Coltman CA. Localized primary extra nodal Hodgkin's disease. *Ann Int Med.* 1973;78:113-118.
10. Lukes RJ, Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin disease. *Cancer Res.* 1966;26:1063-1081.
11. Lukes RJ. Criteria for involvement of lymph nodes, bone marrow, spleen and liver in Hodgkin disease. *Cancer Res.* 1971;31:1755-1767.
12. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, editores. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. 4ª edición. IARC Press: Lyon; 2008.
13. Dickson SG, Rosas-García G, Mota JDG, Rosas-Uribe A. Linfomas pulmonares y pleurales: Informe de 28 pacientes venezolanos. *Patología Mex.* 2006;44:131-140.
14. Gelb AB, Medeiros J, Chen Y-Y, Weiss LM, Weidner N. Hodgkin's disease of the esophagus. *Am J Clin Pathol.* 1997;108:593-598.
15. Ferry JA, Fung C, Zukerberg L, Lucarelli MJ, Hasserjian RP, Preffer FI, et al. Lymphoma of the ocular adnexa: A study of 373 cases. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:170-184.
16. Haberman TM, Ryu JH, Inwards DJ, Kurtin PJ. Primary pulmonary lymphoma. *Sem Oncol.* 1999;26:307-315.
17. Herrlinger V, Klingel K, Meyermann R, Kandolf R, Kaiserling E, Kortmann RD, et al. Central nervous system Hodgkin's lymphoma without systemic manifestation: Case report and review of the literature. *Acta Neuropathol.* 2000;99:709-714.
18. Introcaso CE, Cantor J, Porter DL, Junkins-Hopkins JM. Cutaneous Hodgkin's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:295-298.
19. Khalbuss WE, Grigorian S, Mignone J, D'Agostino HJ. Chest wall abscess: An unusual presentation of Hodgkin's disease. *Diagn Cytopathol.* 2005;33:33-35.

20. Kumar S, Fend F, Quintanilla-Martinez L, Kingma DW, Sorbara L, Raffeld M, et al. Epstein-Barr virus positive primary gastrointestinal Hodgkin's disease. Association with inflammatory bowel disease and immunosuppression. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:66-73.
21. Maruyama D, Watanabe T, Beppu Y, Kobayashi Y, Kim SW, Tanimoto K, et al. Primary bone marrow lymphoma: A new and detailed characterization of 28 patients in a single institution study. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37:216-223.
22. Ostrowski ML, Inwards CY, Strickler JG, Witzig TE, Wenger DE, Unni KK. Osseous Hodgkin disease. *Cancer.* 1999;85:1166-1178.
23. Pastrán CM, Rosas-García MI, Mota JDG, Rosas-Uribe A. Linfomas óseos: Características clínico-patológicas en 40 pacientes venezolanos. *Patología Mex.* 2004;42:109-117.
24. Perin T, Canzonieri V, Glohim A, Volpe R, Scarabelli C, Carbone A. Primary Hodgkin disease of the vagina. *Leuk Lymphoma.* 2000;37:451-455.
25. Pineda KD, Rosas-García G, Rosas-Uribe A. Linfomas en biopsias hepáticas. Características clínico-patológicas en 18 pacientes venezolanos. *Patología Mex.* 2006;44:229-236.
26. Ponzoni M, Fumagalli L, Rossi G, Freschi M, Re A, Viganò MG, et al. Isolated bone marrow manifestation of HIV-associated Hodgkin lymphoma. *Mod Pathol.* 2002;15(12):1273-1278.
27. Quiñones Avila MP, González Longoria AA, Admirald JH, Medeiros LJ. Hodgkin lymphoma involving Waldeyer's ring: A clinic pathologic study of 22 cases. *Am J Clin Pathol.* 2005;123:651-656.
28. Soderstrom KD, Joensuu H. Primary Hodgkin's disease of the stomach. *Am J Clin Pathol.* 1998;89:806-809.
29. Valdñial MS, La Valle GP, De Young BR, Frankel WL, Marsh WL. Primary localized extra nodal Hodgkin disease of the transverse colon. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:1824-1827.
30. Wang SA, Rahemtullah A, Faquin WC, Harris NL, Hasserjian RP. Hodgkin's lymphoma of the thyroid: A clinic pathologic study of five cases and review of the literature. *Mod Pathol.* 2005;18:1577-1584.
31. Allamani C, Sant M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Coebergh JW, Eurocare Working Group. Hodgkin disease survival in Europe and the US: Prognostic significance of morphologic groups. *Cancer.* 2006;107:352-360.
32. Bonadona G. Historical review of Hodgkin's disease. *Br J Hematol.* 2000;110:504-511.
33. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editores. Pathology and genetics of hematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization classification of tumors. IARC Press: Lyon; 2001.
34. Provencio M, España P, Millán I, Yebra M, Sánchez AC, de la Torre A, et al. Prognostic factors in Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma.* 2004;45:1133-1139.
35. Aguilera NS, Chen J, Bijwaard KE, Director-Myska AE, Barekman CL, Millward C, et al. Gene rearrangement and comparative genomic hybridization studies of classic Hodgkin lymphoma expressing T-cell antigens. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1772-1779.
36. Browne P, Petrosyan K, Hernandez A, Chan IA. The B-cell transcription factors BSAP, Oct.2, BOB.1 and the pan-B cell markers CD20 and CD79a are useful in the differential diagnosis of classical Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2003;120:767-777.
37. Miles RR, Mankey CC, Seiler CE, Teruya-Feldstein J, Hsi ED, Elenitoba-Johnson KS, et al. Expression of Grb 2 distinguishes classical Hodgkin lymphomas from primary mediastinal B-cell lymphoma and other diffuse large B-cell lymphomas. *Hum Pathol.* 2009;40:1731-1737.
38. Muchen M, Rijinsky K, Brauningner A, Baur AS, Oudejans JJ, Roers A, et al. A rare occurrence of classical Hodgkin's disease as a T-cell lymphoma. *J Exp Med.* 2000;191:387-394.
39. Nakamura S, Nagahama M, Kagami Y, Yatabe Y, Takeuchi T, Kojima M, et al. Hodgkin's disease expressing follicular dendritic cell marker CD21 without any other B-cell marker. A clinic pathologic study of nine cases. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:363-376.
40. Nam-Cha SH, Montes-Moreno S, Salado MT, Sanjuan J, Garcia JF, Piris MA. Lymphocyte rich classical Hodgkin's lymphoma: Distinctive tumor and micro environment markers. *Mod Pathol.* 2009;22:1006-1015.
41. Rodig SJ, Savaje KJ, Nguyen V, Pinkus GS, Shipp MA, Aster JC, et al. TRAF.1 expression and c-Rel activation are useful adjuncts in distinguishing classical Hodgkin lymphoma from a subset of morphologically immunophenotypically similar lymphomas. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:196-203.
42. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES, et al. European Task Force Lymphoma Project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: Histologic and immunohistologic

- analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular pattern and abundant lymphocytes. *Blood*. 2000;96:1889-1899.
43. Prakash S, Fountaine T, Raffeld M, Jaffe ES, Pittaluga S. IgD positive L H cells identify an unique subset of nodular lymphocyte predominance Hodgkin lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:585-592.
 44. Stein H, Marafioti T, Foss HD, Laumen H, Hummel M, Anagnostopoulos I, et al. Down-regulation of BOB.1/DBE1 and Oct.2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominance Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. *Blood*. 2001;97:496-501.
 45. Lara- Torres C, Ortíz-Hidalgo C. Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial. *Patologia Mex*. 2009;47:35-45.
 46. Barry TS, Jaffe ES, Sorbarat L, Raffeld M, Pittaluga S. Peripheral T-cell lymphomas expressing CD30 and CD15. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:1513-1522.
 47. Gotta AC, Cintra ML, Macedo de Souza E, Chagas CA, Magna LA, Fleury RN, et al. Diagnosis of micosis fungoides: A comparative immunohistochemical study of T-cell markers using a novel anti-CD7 antibody. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2006;14:291-295.
 48. Fraga M, Sánchez-Verde, Forteza J, García-Rivero A, Piris MA. T-cell / histiocyte rich large B-cell lymphoma is a disseminated aggressive neoplasm: Differential diagnosis from Hodgkin's lymphoma. *Histopathology*. 2002;41:216-229.
 49. Izbán KF, His ED, Alkan S. Immunohistochemical analysis of mycosis fungoid on paraffin embedded tissue section. *Mod Pathol*. 1998;10:978-982.
 50. Mc Bride JA, Rodríguez J, Luthra R, Ordóñez NG, Cabanillas F, Pugh WC. T-cell rich B large-cell lymphoma simulating lymphocyte-rich Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:193-201.
 51. Medeiros LJ, Elenitoba-Jhonson KSJ. Anaplastic large cell lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2007;127:707-722.
 52. Vasallo J, Lamant L, Brugieres L, Gaillard F, Campo E, Brousset P, et al. Alk-positive anaplastic large cell lymphoma mimicking nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:223-229.
 53. Went P, Agostinelli G, Gallomini A, Piccaluga PP, Ascani S, Sabattini E, et al. Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: A proposed clinical-pathologic prognostic score. *J Clin Oncol*. 2006;24:2472-2479.
 54. Bahrami A, Truong LD, Ro JY. Undifferentiated tumor. True identity by immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:326-346.
 55. Campidelli C, Agostinelli C, Stitson R, Pileri SA. Myeloid sarcoma. Extra medullary manifestation of myeloid disorders. *Am J Clin Pathol*. 2009;132:432-437.
 56. Chen J, Yanuck RR. Abbondanzo SL, Chu WS, Aguilera NS. c-kit (CD 117) reactivity in extra medullary myeloid tumor/ granulocytic sarcoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125:1448-1452.
 57. De Young BR, Wick MR. Immunohistologic evaluation of metastatic carcinoma of unknown origin. An algorithmic approach. *Sem Diag Pathol*. 2000;17:184-193.
 58. Kucher C, Zang PJ, Pasha T, Elenitsas R, Wu H, Ming ME, et al. Expression of melan-A and Ki-67 in desmoplastic melanoma and desmoplastic nevi. *Am J Dermatopathol*. 2004;26:452-457.
 59. Lau SK, Chu PG, Weiss LM. Immunohistochemical expression of langerin in Langerhans cell histiocytosis and non-Langerhans cell histiocytic disorders. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:615-619.
 60. Pileri SA, Grogan TM, Harris NL, Banks P, Campo E, Chan JK, et al. Tumors of histiocytes and accessory dendritic cells. An immunohistochemical approach to classification from the international Lymphoma Study Group based on 61 cases. *Histopathology*. 2002;41:1-29.
 61. Khalidid HS, Singleton TP, Weiss SW. Inflammatory malignant fibrous histiocytoma: Distinction from Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma by a panel of leukocyte markers. *Mod Pathol*. 1997;10:438-444.
 62. Suster S. Recent advances in the application of immunohistochemical markers for the diagnosis of soft tissue tumors. *Sem Diag Pathol*. 2000;17:225-235.

INFLUENCIA DE LA DIETA EN LA APARICIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL EN UNA POBLACIÓN DE CHICLAYO

WALTER CERVERA- INOLOPÚ, CRISTIAN DÍAZ-VÉLEZ

HOSPITAL NACIONAL "ALMANZOR AGUINAGA ASENJO". LAMBAYEQUE-PERÚ.

RESUMEN

La incidencia del cáncer colorrectal ha ido aumentando a nivel mundial. El 75 % de nuevos casos ocurren en personas sin factores de riesgo para la enfermedad. El objetivo de esta investigación es evaluar la relación entre consumo de grupos específicos de alimentos y presencia de cáncer colorrectal. **MÉTODO:** Estudio analítico de casos y control independiente. Población: atendidos en el Hospital Nacional "Almanzor Aguinaga Asenjo" entre 2006-2009. Casos: pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer colorrectal que fueron atendidos en el servicio de gastroenterología que continúen vivos a fecha octubre de 2010. Control: sujetos sin cáncer colorrectal de la misma zona geográfica que los casos, que hayan sido atendidos en otro servicio de hospitalización del mismo hospital y que continúen vivos a fecha octubre de 2010. Se obtuvieron 59 casos y 59 controles, se les aplicó un cuestionario sobre sus hábitos dietéticos. **RESULTADOS:** Predominio del sexo masculino, con edad promedio 68,3 (casos). Se identificó como factores de riesgo: Edad >65 años (OR 2,78), consumo de carnes rojas (OR 3,04) y tabaco (OR 4,33). El consumo de AINEs actuó como factor protector (OR 0,45). **CONCLUSIONES:** La edad > 65 años, el consumo de carnes rojas en forma de frituras 2 o más veces por semana, así como el hábito tabáquico de al menos 10 cigarros por día durante no menos de 15 años, ejercen influencia positiva en el desarrollo del cáncer colorrectal. El uso de AINEs ha demostrado ejercer un efecto protector. **PALABRAS CLAVE:** Neoplasia, colon, dieta, fibra, alimentos, hábitos.

SUMMARY

The incidence of colorectal cancer has been increasing in the worldwide. There are 75 % of new cases of colorectal carcinoma and occur in individuals without risk factors for the disease. The objective of this work is to evaluate the relationship between consumption of specific type food groups and the presence of colorectal carcinoma. **METHOD:** A case control analytic independent work. Population: Lying on the National Hospital "Almanzor Aguinaga Asenjo" enter the years 2006-2009. Cases: Patients with pathologic diagnosis of colorectal cancer were treated at our gastroenterology service and continue living as October of 2010. Control: Subjects without colorectal cancer from the same geographical area as the cases that have been treated at another hospital department of the same hospital and continue living as October to 2010. Sample was obtained 59 cases and 59 controls, who answered a questionnaire on their dietary habits. **RESULTS** Prevalence of male, mean age 68.3 (cases). We were identified as risk factors: Age > 65 years (OR 2.78), red meat consumption (OR 3.04) and snuff (OR 4.33). Consumption of NSAIDs acted as a protective factor (OR 0.45). **CONCLUSIONS:** Age > 65 years, consumption of red meat in the form of chips 2 or more times per week and smoking habits of at least 10 cigarettes per day for at least 15 years, positive influence in the development of colorectal carcinoma. El use of NSAIDs has been shown to exert a protective effect against this type of colorectal carcinoma.

KEY WORDS: Colon, neoplasms, diet, fiber, food, habits.

INTRODUCCIÓN

De todas las neoplasias malignas, el cáncer colorrectal (CCR) es uno de los cánceres del aparato digestivo cuya incidencia ha ido aumentando

Recibidos: 17/09/2013 Revisado: 04/10/2013

Aceptado para publicación: 04/12/2013

Correspondencia: Dr. Cristian Díaz V. Hospital Nacional
"Almanzor Aguinaga Asenjo" Lambayeque, Perú.
E-mail: cristiandiazv@hotmail.com

significativamente a nivel mundial, siendo un tumor característico de los países occidentales desarrollados, donde representa la 2ª causa de muerte por cáncer, después del cáncer de pulmón en los varones y de mama en las mujeres ⁽¹⁾. Estas diferencias geográficas no parecen estar relacionadas con diferencias genéticas porque los grupos de emigrantes del tercer mundo tienden a asumir los índices de incidencia de los países de acogida.

En nuestro país, los pocos estudios disponibles indican que en Lima Metropolitana ocupa el 8º lugar de incidencia en varones y el 10º en mujeres ⁽²⁾ y en Trujillo, una realidad más cercana a nuestra región, el CCR se ubica en el 10º lugar como causa de mortalidad, ocupando el 3º lugar en incidencia entre los cánceres del aparato digestivo, luego de las neoplasias de estómago y vesícula biliar ⁽³⁾. En la Red Asistencial de Lambayeque el cáncer de colon representa casi el 5 % de los cánceres registrados entre el 2007-2010, ubicándose en el 8º lugar, siendo catalogado como un cáncer prioritario y habiendo aumentado el número de casos incidentes entre los últimos años, con mayor presencia en los mayores de 50 años ^(4,5).

El hecho de que el 75 % de todos los nuevos casos de CCR ocurran en personas sin factores de riesgo para la enfermedad y el que la incidencia y prevalencia varíen considerablemente de una determinada región geográfica a otra sugiere la influencia de ciertos factores ambientales, principalmente dietéticos, en personas genéticamente predispuestas en el desarrollo de esta neoplasia ^(6,7).

En un estudio publicado en la revista "*Journal of the National Cancer Institute*" realizado en 478 040 participantes, con edades comprendidas entre los 35 y los 70 años, seguidos entre 1992 y 1998 mediante detallados cuestionarios acerca de sus hábitos alimenticios, consumo energético, ingesta de fibra, de alcohol y tabaco, peso, actividad física, etc., se evidenció que aquellas personas con un consumo diario de más de 160 g de carne roja o procesada (un filete grande

aproximadamente) tenían hasta un 35 % más de probabilidades de desarrollar una neoplasia colorrectal que quienes se limitaban a comer unos 20 g. Si combinamos las posibilidades, mucha carne y poco pescado, el riesgo de cáncer se elevaba hasta el 63 %. La ingesta de fibra, mediante cereales, frutas y verduras, logró reducir los riesgos asociados a los productos cárnicos (vaca, ternera, cordero o cerdo; pero también productos elaborados como tocino, salchichas o carne en conservas, etc.) ^(6,7).

Estudios epidemiológicos observacionales en humanos han proporcionado múltiples evidencias de que la dieta excesivamente calórica, la ingesta excesiva de grasas, de proteínas de origen animal y de carnes rojas en particular se correlaciona con un incremento del riesgo de aparición de CCR. La dieta rica en grasas saturadas estimula la secreción de ácidos biliares, los cuales podrían desempeñar un papel promotor en este proceso, causando daño en la membrana intracelular, mitocondrial o, por efecto genotóxico directo ⁽¹⁾.

Respecto al consumo de fibra, el efecto beneficioso podría deberse a que diluye carcinógenos presentes en el colon, inactiva promotores carcinogénicos, y al acelerar el tránsito intestinal, disminuye el tiempo de contacto de los mismos con la mucosa colónica ⁽⁶⁾. No obstante, los resultados de los estudios de casos y controles son contradictorios, de forma que si bien algunos han demostrado los efectos beneficiosos del consumo total de fibra, del consumo de cereales ricos en fibra insoluble, o del consumo de fibra soluble procedente de frutas y vegetales, otros no apoyan estas hipótesis, y en estudios de intervención en los que se administró una dieta baja en grasa y alta en fibra, frutas y vegetales, no se evidenció el papel quimiopreventivo de la fibra.

Aunque desconocemos de estadísticas que nos indiquen la frecuencia de CCR en nuestro departamento, sabemos que se trata de una patología relativamente frecuente a nivel nacional, la cual se halla asociada a una

morbilidad y mortalidad elevada. La mayor parte de estos cuadros no están asociados a una base genética hereditaria, sino por el contrario, a la influencia ambiental, específicamente el hábito dietético, que convierten a esta entidad en una patología prevenible.

El objetivo de este trabajo evaluar la relación entre el consumo de grupos específicos de alimentos (carnes rojas, verduras, café), y la presencia de esta neoplasia. Además, también se estudiará la influencia que pueda ejercer la edad, género, consumo de tabaco, AINEs.

MÉTODO

Tipo y diseño del estudio: Analítico de casos y control independiente.

Ámbito: Hospital Nacional “Almanzor Aguinaga Asenjo”-Chiclayo, cuya área de influencia incluye las provincias de Chiclayo, Lambayeque y Ferreñafe, además de los departamentos de la Región Norte del país (Tumbes, Piura, Trujillo, Ancash y Cajamarca).

Población: pacientes atendidos en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo entre los años 2006-2009.

Casos: todos los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer colorrectal que fueron atendidos en el servicio de gastroenterología y que continúen vivos a fecha octubre del 2010.

Control: sujetos sin cáncer colorrectal de la misma zona geográfica que los casos, que hayan sido atendidos en cualquier otro servicio de hospitalización del mismo hospital y que continúen vivos a fecha octubre de 2010.

Muestra y muestreo: la muestra se determinó mediante el software EPIDAT® versión 3.1, usando los datos siguientes: proporción de pacientes con cáncer de colon con antecedente de consumo de carne (35 %) ⁽⁷⁾, OR esperado de 3,5; potencia de 70 %, nivel de confianza 95 %, 1 control por caso; obteniéndose 57 casos y 57

controles.

Criterios de inclusión: (tanto para los casos como los controles): pacientes mayores de 15 años, sin antecedentes familiares de cáncer colorrectal y que aceptaron participar en el estudio.

Criterios de exclusión: en los casos, los pacientes que no pertenecen al ámbito de Chiclayo, que presenten enfermedad psiquiátrica grave y además los pacientes en estado agonizante; y en los controles, se excluyeron los que presenten en el momento de la captación alguna patología digestiva.

Con el fin de poder acceder a los datos de los pacientes se solicitaron la autorización al hospital y el consentimiento informado a los participantes. Los 57 pacientes fueron captados mediante una búsqueda en el sistema de gestión hospitalaria del servicio de gastroenterología, basados en el CIE-10 del cáncer colorrectal (C18.0). Se obtuvieron inicialmente 84 casos y 152 posibles controles. De los 84 casos elegidos, 14 residían fuera de la comunidad, 10 habían fallecido y 1 rechazó la intervención obteniendo 59, de los 152 controles, 17 fueron excluidos por presentar enfermedad digestiva, 10 rechazaron la intervención, y de los 125 restantes se obtuvieron los 59 controles al azar.

Los datos se obtuvieron mediante entrevista personal en el domicilio de los pacientes (para los participantes casos) y en el hospital (para los participantes controles). Todos los pacientes fueron sometidos a un cuestionario dividido en dos bloques, previa exposición, entendimiento y aceptación del consentimiento informado.

- a. **La primera parte:** de identificación del paciente, en relación con los datos generales de los entrevistados, como la edad actual y al momento del diagnóstico, sexo, sus ingresos económicos mensuales estimados, el nivel educativo y su ocupación.
- b. **Una segunda parte:** de datos de la investigación, donde se valorará todos los factores de riesgo dietético para el desarrollo

del cáncer colorrectal, como el consumo de carnes rojas, fibra vegetal, tabaco, alcohol y café; también se incluyen en esta sección preguntas sobre antecedentes familiares de cáncer colorrectal y otros de tipo estrógeno dependiente (cáncer de ovario, endometrio y mama), el consumo regular de AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) y, en el caso de pacientes posmenopáusicas, el uso de estrógenos orales y/o terapia de reemplazo hormonal.

La ficha de recolección de datos es el resultado de la unión de 2 cuestionarios internacionales^(2,8), previamente validados en sus respectivos países (Colombia y EE.UU), cuyos hábitos dietéticos se hayan muy relacionados con los de nuestro país. El “cuestionario de frecuencia de consumo para estudio de la relación dieta- cáncer” publicado por el Centro de Investigación Epidemiológica de Bucaramanga (Colombia) en 2010, constituye el primer cuestionario validado en Latinoamérica en donde se propone nueve alternativas dietéticas para el análisis. El segundo, es un modelo de predicción de la aparición del CCR en función a la edad y factores de riesgo dietéticos utilizado en un estudio de cohortes durante los años 1995 y 2003 refrendado por la *American Society of Clinical Oncology*)⁽⁷⁾. Todos los cuestionarios aplicados contaron con un código de identificación que garantizase la confidencialidad de los datos brindados por los participantes.

Variables: las variables tomadas en cuenta en el presente estudio fueron definidas operacionalmente de acuerdo a los criterios mencionados en los cuestionarios de consumo mencionados anteriormente:

Edad al momento del diagnóstico, tabulándose 4 grupos etarios: ≤ 45 años, 46-55, 56-65, > 65 años.

Consumo de carnes rojas, tomando en cuenta 2 aspectos: frecuencia (< 2 o ≥ 2 veces/semana) y forma de preparación (fritas o no).

Consumo de tabaco, al igual que el ítem

anterior: frecuencia (≤ 10 o > 10 cigarros/día) y tiempo de consumo (< 15 o ≥ 15 años).

Consumo de vegetales, en función al número de porciones al día (< 5 o ≥ 5 veces/día).

Consumo de cafeína, en relación con su frecuencia (≤ 3 o > 3 tazas/día).

Consumo de AINEs, se considerará si consume o no ese tipo de medicamento.

Análisis de datos: los datos se procesaron con el paquete estadístico SPSS versión 18 para Windows®. Se realizó estadística descriptiva del conjunto de datos, expresando los resultados de las variables cuantitativas como media y desviación estándar de la media, y los resultados de las variables cualitativas como frecuencia absoluta de cada categoría. El estudio de la posible asociación se realizó utilizando la prueba del *Odds ratio*, la prueba del Chi cuadrado y la corrección de Yates. Para el análisis multivariado se usó regresión logística binaria.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 118 pacientes, de los cuales 59 estaban diagnosticados de CCR y 59 formaron el grupo control. Las características socio-demográficas de la población estudiada se presentan en el Cuadro 1.

Las variables encontradas que mostraron significancia estadística luego del análisis multivariado y por ende aumentar sus probabilidades de tener cáncer colorrectal fue AINEs (disminuye hasta un 77 % con su consumo), edad (aumenta 9 % por cada año más de edad), consumo de carnes rojas (aumenta 29 % por cada vez más de consumo a la semana), tabaco (aumenta 16 % por cada cigarrillo consumido al día).

Tomando en cuenta los valores observados se construyó el modelo (Cuadro 4) que puede pronosticar el 72,9 % de los casos y 71,2 % de los controles.

Cuadro 1. Características socio-demográficas de la población en estudio.

Característica	Casos (n=59) %	Controles (n=59) %	P*
Sexo			
Varón	35 (59,33)	39 (66,10)	>0,05
Mujer	24 (40,67)	20 (33,90)	>0,05
Edad	68,3 (± 10,8)	67,6 (± 9,8)	>0,05
Nivel de instrucción			
Primaria	22 (37,28)	21 (35,59)	>0,05
Secundaria	19 (32,21)	21 (35,59)	>0,05
Superior	18 (30,51)	17 (28,82)	>0,05
Ingreso mensual			
0 - 499 soles	6 (10,17)	5 (8,48)	>0,05
500- 999 soles	15 (25,43)	17 (28,82)	>0,05
1 000 – 1 499 soles	20 (33,89)	21 (35,59)	>0,05
1 500 a más	18 (30,51)	16 (27,11)	>0,05

*Calculado como comparación de proporción y medias según sea el caso.

Cuadro 2. Análisis bivariado de los alimentos y otras características de la población en estudio

Alimentos y otros	Casos (n=59)	Controles (n=59)	OR	IC 95 %	P
Sexo					
Masculino	35	39	0,74	0,35-1,58	>0,05
Femenino	24	20			
Edad					
≥ 65 años	43	29	2,78	1,29-5,99	<0,05
< 65 años	16	30			
Carnes rojas					
≥ 2v/sem	38	22	3,04	1,43-6,44	<0,05
< 2 v/sem	21	37			
Preparación					
Fritas	35	25	1,98	0,95-4,12	>0,05
No fritas	24	34			
Vegetales					
≥ 5 v/día	20	24	0,74	0,35-1,58	>0,05
< 5 v/día	39	35			
Tabaco					
≥ 10 cig/d	47	28	4,33	1,92-9,78	<0,05
< 10 cig/d	12	31			
Tiempo tabaco					
≥ 15 años	37	25	2,28	1,09-4,78	<0,05
< 15 años	22	34			
Café					
≥ 4 tazas/d	30	26	1,31	0,63-2,70	>0,05
≤ 3 tazas/d	29	33			
AINEs					
Sí	19	30	0,45	0,21-0,97	<0,05
No	40	29			

Cuadro 3. Análisis bivariado de los alimentos y otras características de la población en estudio, con el cálculo de OR ajustados.

Alimentos y otros	OR ajustado	IC 95 %	P
Sexo			
Masculino	1,40	0,57-3,47	>0,05
Femenino			
Preparación			
Fritas	0,45	0,16-1,30	>0,05
No fritas			
AINEs			
Si	0,33	0,12-0,90	<0,05
No			
Edad§	1,09	1,01-1,17	<0,05
Carnes rojas§	1,29	1,05-1,69	<0,05
Vegetales§	0,97	0,81-1,17	>0,05
Tabaco§	1,16	1,04-1,28	<0,05
Tiempo uso tabaco§	1,07	0,98-1,18	>0,05
Café§	1,15	0,84-1,58	>0,05

§: Edad, carnes rojas, vegetales, cigarros, tiempo consumo cigarros, café se han considerado como variables cuantitativas.

Cuadro 4. OR con intervalos de confianza al 95 % de las variables incluidas en el modelo multivariado

Alimentos y otros	OR& ajustado	IC 95%	P
Edad	1,08	1,01-1,16	<0,05
Carnes rojas	1,28	1,01-1,63	<0,05
Cigarros	1,16	1,05-1,27	<0,05
AINEs	2,31	1,02-5,35	<0,05

&: Calculado con regresión logística binaria.

Prueba de Hosmer y Lemeshow: 0,74 R²: 35 %

DISCUSIÓN

El riesgo de cáncer colorrectal empieza a incrementarse a partir de los 40 años y aumenta especialmente entre los 50 y 55 años, duplicándose en cada década posterior. En el

presente estudio, se observa que por cada década posterior a los 45 años, el número de casos va en aumento, siendo este incremento de mayor magnitud a partir de los 65 años. De acuerdo a los hallazgos obtenidos, la edad mayor a 65 años constituye un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal, con un OR: 2,78 (IC 95 %: 1,29-5,99) y cuando se realizó el análisis usando a la variable edad como cuantitativa se encontró OR: 1,09 (IC 95 %: 1,01-1,17) mostrándonos que por cada año que aumenta se tiene 9 % más probabilidades de padecer de cáncer, resultado que concuerda con lo evidenciado en otras revisiones sobre el tema ⁽⁹⁾.

En relación al consumo de carnes rojas y la aparición del CCR, se encontró que su consumo en forma de “frituras” (OR: 1,98; IC 95 %: 0,95-4,12), durante 2 o más veces por semana (OR: 3,04; IC 95 %: 1,43-6,44) ejercen una influencia positiva en el desarrollo de esta enfermedad, pero al realizar el análisis multivariado el consumo

en forma de "frituras" perdió significancia estadística pero se mantuvo el consumo de carnes (OR: 1,29; IC 95 %: 1,05-1,69). Estos hallazgos concuerdan con los referidos por Juarranz M y col., que determinaron una asociación débilmente positiva para el consumo de carne (OR: 1,02; IC 95 %: 1,01-1,04)⁽¹⁾. Sin embargo, la relación entre consumo de carne y cáncer sigue sin tener una explicación biológica consistente y los resultados varían según el tipo de carne y modo de cocinarla⁽¹⁰⁾. Estudios de cohorte han demostrado que la asociación de CCR y carne roja no puede ser explicada solo por su contenido en grasa, y se ha sugerido que fuera su alto contenido en hierro el causante del efecto citotóxico en la mucosa colónica.

En nuestro estudio encontramos que el consumo de vegetales de hoja verde no se pudo demostrar una asociación inversa con el CCR (OR: 0,74; IC 95 %: 0,35-1,58). Varios estudios de casos y controles sí encontraron dicha asociación⁽¹¹⁾; en cambio, en otros estudios⁽¹²⁾ el consumo de fibra procedente de los vegetales se asoció con un incremento de riesgo de CCR (RR: 1,35; IC95 %: 1,05-1,72; $P < 0,05$). Se ha observado una bajísima incidencia de CCR en África, donde la dieta tiene un contenido superior de fibra respecto a Occidente. El efecto beneficioso podría deberse a que diluye carcinógenos presentes en el colon, inactiva promotores carcinogénicos, y al acelerar el tránsito intestinal, disminuye el tiempo de contacto de los mismos con la mucosa colónica. Además, tras la degradación de la fibra dietética por las bacterias intestinales se produce ácido butírico que posee actividad antiproliferativa^(13, 14). Sin embargo, su efecto sobre la incidencia de CCR en los últimos años es objeto de gran controversia. Cuando se han realizado meta-análisis incluyendo solo los trabajos que empleaban cuestionarios dietéticos validados, este efecto protector de la fibra se ha ido haciendo más débil o ha terminado por desaparecer. Estos estudios en general adolecen de los mismos problemas: es muy difícil mantener una ingesta

muy alta en fibra durante un período prolongado (por el abandono del protocolo).

En relación al consumo de cigarros, Freedman A y col., demostraron que existía relación positiva estadísticamente significativa entre estos y el surgimiento del CCR. A mayor número de cigarros al día, mayor la probabilidad de desarrollo de la patología en mención (OR: 1,30 con menos de 10 cigarros, OR: 1,70 entre 10 y 20 cigarros y OR: 2,22 si el consumo es mayor de 20 cigarros). También evidenciaron en el estudio una influencia entre el tiempo de hábito tabáquico y el desarrollo de CCR. Si el consumo es menor de 15 años, el OR inicialmente demuestra un efecto protector; sin embargo, cuando el consumo se halla comprendido entre los 15 y 35 años, el OR se acerca a la unidad (los IC sobrepasan la unidad) y, finalmente, después de los 35 años, adquiere nuevamente carácter protector^(15,16). En nuestro estudio, los resultados concuerdan en su mayor parte con los mencionados en este trabajo norteamericano. Los carcinógenos alcanzan la mucosa colorrectal a través del tracto alimentario o de la circulación y pueden dañar la expresión de genes importantes relacionados con el cáncer. Así hay múltiples estudios epidemiológicos en los que se aprecia una relación que es dosis dependiente en cuanto al número de paquetes por año (mayor a partir de 10 paquetes/año), la duración del tabaquismo (mayor a partir de 20-30 años de consumo), el número de años de abstinencia (para los ex fumadores) y la edad de comienzo del tabaquismo, aunque estos dos últimos están directamente relacionados con la duración del consumo. No está claro con qué velocidad disminuye el riesgo al dejar de fumar, pero parece que al menos parte del aumento de riesgo persiste indefinidamente.

En este mismo estudio norteamericano, se evaluó además la influencia del consumo de AINEs (con un claro efecto protector: OR 0,65; IC 95 %: 0,51-0,82), cuyo resultado guarda correlación con los obtenidos en nuestra investigación, donde puede disminuir hasta en

77 % las probabilidades de hacer cáncer de colon.

Finalmente, se investigó la posible asociación entre el consumo de café y el CCR, con resultados contradictorios (OR: 1,39; IC 95 %: 0,68-2,87), que no permiten obtener conclusiones apropiadas. Es importante aquí mencionar el trabajo de Larsson S y col., en el que, tras un seguimiento de 10 años, con más de 1 millón de pacientes incluidos y 1 279 casos de cáncer colorrectal diagnosticados, llegaron a la conclusión que no existe asociación entre el consumo de café y la aparición de esta entidad en ninguna de sus formas (cáncer de colon proximal, distal y cáncer rectal), tanto en hombres como en mujeres ^(12,13). Se han realizado múltiples estudios que han intentado buscar una asociación entre esta sustancia y la aparición de CCR, obteniéndose resultados contradictorios: aumento de riesgo al doble (en los ensayos realizados en grupos de mormones o de adventistas del séptimo día), ausencia de asociación o incluso disminución del riesgo. Algunas de estas diferencias pueden explicarse por los diferentes tipos y cantidades de café consumidos ⁽¹⁷⁾.

El hecho de encontrar resultados contradictorios en alguna de las variables estudiadas (fibra vegetal y consumo de café), que demuestren una posible asociación sin significancia estadística nos revela una importante limitación del estudio, que radica fundamentalmente en el reducido número de participantes incluidos que no permiten evaluar

la verdadera influencia de estas variables en el desarrollo del CCR. Esto tiene mucho que ver con el hecho de que el estudio fue realizado en un Hospital Nacional Nivel IV, en el que la mayoría de los pacientes provienen de jurisdicciones fuera del ámbito de la provincia de Chiclayo, que por motivos de índole presupuestal no pudieron ser incluidos.

Finalmente, al realizar el análisis multivariado y el cálculo de los OR ajustados, se evidencia que las 4 variables más importantes del estudio (edad, consumo de carnes rojas, cigarros y AINEs) mantienen un OR mayor a la unidad, y sus respectivos intervalos de confianza también son mayores a la unidad, con significancia estadística, lo que demuestra la fuerte relación existente entre estas variables y la probabilidad de desarrollar CCR, y haciendo mención especial en el consumo de AINEs cuyo OR ajustado es mayor de 2 inclusive y contrasta con los *Odds ratio* inicialmente encontrados (OR:0,33) convirtiéndose de factor protector a factor de riesgo importante.

De todo lo expuesto y en contraste con los resultados obtenidos en la investigación, podemos concluir que tanto la edad > 65 años, el consumo de carnes rojas en forma de frituras 2 o más veces por semana, así como el hábito tabáquico de al menos 10 cigarros por día durante 15 años o más, ejercen una influencia positiva en el desarrollo del CCR.

REFERENCIAS

1. Juarranz Sanz M, Soriano Llorca T, Calle Purón ME, Martínez Hernández D, González Navarro A, Domínguez Rojas V. Influence of the diet on the development of colorectal cancer in a population of Madrid. *Rev Clin Esp*. 2004;204(7):355-361.
2. Herrán F, Ardila M, Rojas M, Hernández G. Diseño de cuestionarios de frecuencia de consumo para estudiar la relación dieta cáncer colorrectal en Colombia. *Biomédica*. 2010;30(1):116-125.
3. Larsson S, Bergkvist L, Giovannucci E, Wolk A. Coffee consumption and incidence of colorectal cancer in two prospective cohort studies of Swedish women and men. *Am J Epidemiol*. 2006;163:638-644.
4. Díaz-Vélez C, Peña-Sánchez R. Factores pronóstico de sobrevida de los cánceres prioritarios en el seguro social Essalud Lambayeque, Perú. *Rev Venez Oncol*.

- 2012; 24(3):202-216.
5. Solera Albero J, Tarraga Lopez PJ, Carbayo Herencia JA, Lopez Cara MA, Celada Rodriguez A, Cerdán Oliver M, et al. Influence of diet and life style in colorectal cancer. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99:190-200.
 6. Gonder U, Worm N. Meat, fish, and colorectal cancer risk: The European prospective investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(23):1788-1789.
 7. Park Y, Freedman AN, Gail MH, Pee D, Hollenbeck A, Schatzkin A, et al. Validation of a colorectal cancer risk prediction model among white patients age 50 years and older. *J Clin Oncol.* 2009;27:694-698.
 8. Freedman AN, Slattery ML, Ballard-Barbash R, Willis G, Cann BJ, Pee D, Gail MH, et al. Colorectal cancer risk prediction tool for white men and women without known susceptibility. *J Clin Oncol.* 2009;27:686-693.
 9. Casavilca S, Sánchez J, Zavaleta A. Carcinoma de células en anillo de sello del colon y recto en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. *Rev Gastroenterol Perú.* 2004;24:56-59.
 10. Torres N, Quiroz E, Díaz Plasencia J, Burgos Chávez O. Factores pronósticos de sobrevida en cáncer colorrectal resecables obstructivo y no obstructivo. *Rev Gastroenterol Perú.* 2006;26:64-68.
 11. Pontes García C. Riesgo de cáncer colorrectal asociado a medicamentos: Estudio de casos y controles. Disponible en: URL: http://www.tdr.cesca.es/tesis_uab/available/tdx-1008107-152535/cpglde1.pdf
 12. Giovannucci E, Rimm EB, Stamper MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Intake of fat, meat and fibre in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res.* 1994;54(9):2390-2397.
 13. Kritchevsky D. Dietary fibre and cancer. *Eur J Cancer Prev.* 1997;6(5):435-441.
 14. Roque M, Pusiol E, Giribet G, Perinetti H, Mayorga L. Diagnóstico por mutagénesis dirigida de una mutación en el gen hMSH2 vinculada a cáncer colorrectal hereditario no poliposo. *Medicina.* 2000;60:188-194.
 15. Kirkegaard H, Føns Johnsen N, Christensen J, Frederiksen K, Kim Overvad, Tjønneland A. Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: A prospective Danish cohort. *BMJ.* 2010;341:c5504.
 16. Casimiro C. Etiopathogenic factors in colorectal cancer. Nutritional and life-style aspects. 2. *Nutr Hosp.* 2002;17(3):128-138.

TUMOR MALIGNO DE LA VAINA NEURAL PERIFÉRICA NEUROFIBROSARCOMA ESPORÁDICO DEL RETROPERITONEO RECTO-VESICAL REPORTE DE CASO

EUSEBIO E CONTRERAS BORREGO, HAROLDO ESTRADA LÓPEZ, CÉSAR REDONDO BERMÚDEZ, CARLOS BALLESTAS ALMARIO.

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE, COLOMBIA.

RESUMEN

El tumor maligno de la vaina neural periférica (neurofibrosarcoma, Schwannoma maligno) es raro, 65 % asociado a neurofibromatosis tipo 1 (enfermedad de Von-Recklinhausen), 20 % - 50 % de supervivencia a 5 años y su localización retroperitoneal representa un reto quirúrgico y controversias respecto a radioterapia. Presentamos el caso de un hombre de 50 años, quien padeció un tumor de este tipo esporádico del retroperitoneo recto-vesical, resección con enfermedad residual macroscópica, quimioterapia (ifosfamida + doxorubicina) y supervivencia de 10 meses. La escasa respuesta al tratamiento convencional está motivando investigación clínica y traslacional en nuevas alternativas y multimodalidad.

PALABRAS CLAVE: Tumor, vaina neural periférica, neurofibrosarcoma, Schwannoma maligno, sarcoma, retroperitoneal.

SUMMARY

The malignant peripheral nerve sheath tumor (neurofibrosarcoma, malignant Schwannoma) is rare, the 65 % is associated with neurofibromatosis type 1 (Von-Recklinghausen disease), 20 % - 50 % of 5 years survival and retroperitoneal location represents a surgical challenge and controversies regarding for the use radiotherapy. We report the case of 50 years old man, who suffered sporadic type of this tumor of recto bladder retro peritoneum, resection with gross residual disease, chemotherapy (ifosfamide + doxorubicin) and survival of 10 months. The poor response to conventional treatment is encouraging clinical and translational research on new alternatives and multimodality.

KEY WORDS: Tumor, peripheral nerve sheath, neurofibrosarcoma, malignant Schwannoma, retroperitoneal sarcoma.

INTRODUCCIÓN

El tumor maligno de la vaina neural periférica (TMVNP, neurofibrosarcoma, neurosarcoma, schwannoma maligno) es un raro sarcoma de tejido blando, la mayoría de casos están asociados a neurofibromatosis tipo 1 (NF1, enfermedad de Von-Recklinhausen) y su localización retroperitoneal es muy particular⁽¹⁾. Describimos las características clínicas, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de un hombre de 50 años con TMVNP esporádico (sin

Recibido: 25/06/2013 Revisado: 18/10/2013

Aceptado para publicación: 22/11/2013

Correspondencia: Eusebio Contreras, Sincelejo-
Colombia: calle 29 número 17-93.

E-mail: econtrerasborrego@unicartagena.edu.co

NF-1) del retroperitoneo recto-vesical. Además, revisamos la literatura al respecto.

CASO CLÍNICO

Masculino de 50 años, sin antecedentes familiares o patológicos, quien presentó disuriapolaquiuria, dolor abdominal y deposiciones acintadas; masa palpable en hipogastrio y al tacto rectal; PSA (antígeno prostático específico): 1,4 ng/mL. Rectoscopia evidenció compresión luminal extrínseca antero-lateral. Urosonografía exhibió lesión multiloculada de 8,5 cm y bordes irregulares en pared vesical postero-lateral izquierda. Cistoscopia insatisfactoria por angulación de uretra posterior. TAC (tomografía axial computarizada) reporta masa de 16 cm x 10 cm (desde promontorio del sacro hasta topografía prostática), desplazamiento vesical anterior y densidad heterogénea. Ultrasonografía transrectal evidenció lesión de 320 mL, de la cual se tomaron biopsias, cuyo estudio histopatológico reporta: fragmentos de músculo liso infiltrados por una proliferación de células hipercromáticas, ovales y fusiformes, dispuestas de manera poco cohesiva en pequeños haces, compatible con sarcoma estromal.

Resección por laparotomía medial infra-supraumbilical, masa sólida localizada en el retroperitoneo recto-vesical (fondo del saco de Douglas), de 1 100 g, 11 cm x 11 cm x 16 cm, consistencia cauchosa, forma bilobulada, superficie irregular, fina cápsula translúcida, formaciones quísticas de contenido seroso separadas por finos septos, aparentaba contener vesícula seminal izquierda y próstata, adherido recto del que se extrajo tercio proximal, adherida uretra de la que se extrajeron 2 cm, perforación tumoral, enfermedad residual macroscópica (R2), reconstrucción urinaria y colostomía de Hartman.

El estudio histopatológico del espécimen de resección reporta: proliferación de células redondas y fusiformes (Figura 1A-B) de cromatina granular (Figura 1C) con algunos núcleos conspicuos y múltiples figuras de

mitosis, que se disponen en haces entrelazados infiltrando ampliamente fibras musculares lisas, zonas de células fusiformes (Figura 1D) y núcleos uniformes, lesiones quísticas tapizadas por epitelio cilíndrico de citología blanda y contenido hiper-eosinofílico, infiltración hasta submucosa rectal (Figura 1E), sin evidencia de tejido prostático, vesícula seminal normal; inmunohistoquímica positiva a vimentina/CD56/S100, negativa a CD117/CD34/queratinas/AML/cromogranina y Ki-67 20 %; hallazgos compatibles con sarcoma de la vaina neural periférica moderadamente diferenciado (G2).

Fueron administrados 6 ciclos de quimioterapia (ifosfamida + doxorubicina), con remisión

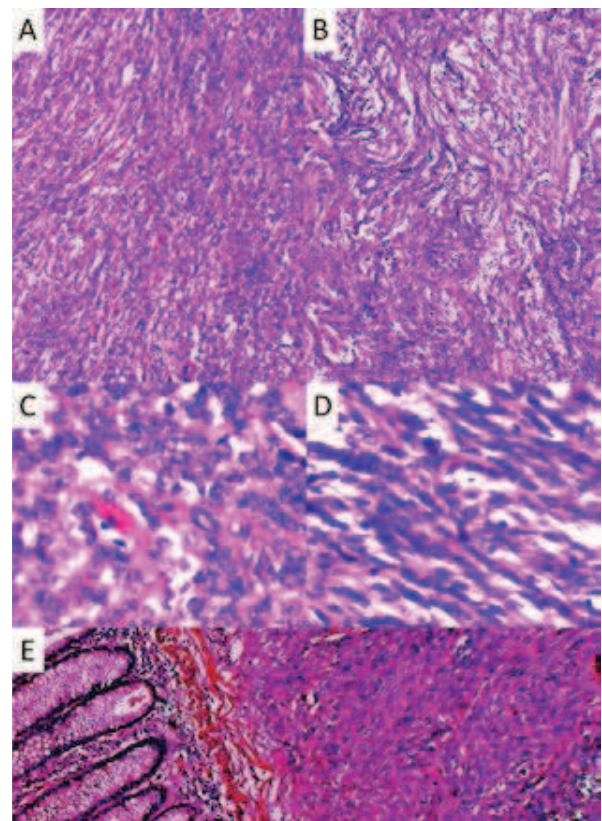


Figura 1.

completa según hallazgos en IMR (imagen por resonancia magnética), desaparición del dolor e incremento de peso. 10 meses después, IMR reporta densidad de tejidos blandos paravesicales y para-rectales de 11 cm x 11 cm x 11 cm, con compromiso de la cresta ilíaca izquierda. El paciente fue hospitalizado para resección tumoral y murió durante el preoperatorio por falla ventilatoria secundaria a neumonía nosocomial de curso muy agresivo.

DISCUSIÓN

Los TMVNPs representan 5 % de los sarcomas de tejido blando y 3 % de los sarcomas retroperitoneales ^(1,2). La NF1 está asociada al 65 % de los casos y constituye 10 % de riesgo, además, los neurofibromas son 30 % precursores. La incidencia es indiferente al sexo, la edad de NF1-asociados y esporádicos oscila entre 30-40 y 60-70 años, respectivamente ⁽²⁾.

La oncogénesis parece similar entre NF1-asociados y esporádicos, están involucradas células de Schwann o pluripotenciales de la cresta neural, cuya pérdida de heterocigosidad del gen-NF1 (cromosoma 17q11.2) cursa con inexpressión de neurofibromina, un supresor tumoral activado por la vía RAS. Además, la hiperactividad de PI3K-AKT está sindicada a formas NF1-asociadas y supresión de p53 a esporádicas ⁽⁴⁾.

Los sarcomas retroperitoneales suelen manifestarse con discomfort abdominal y masa palpable. La histopatología suele ser poco conclusiva; inmunohistoquímica con marcadores neurales (S100, CD56, PGP9.5 y nestina) permite el diagnóstico de TMVNP por exclusión ^(5,6). Imágenes funcionales (PET-FDG) no son diferenciales respecto a tumores benignos del nervio periférico ⁽⁴⁾.

La resección completa es el principal tratamiento del sarcoma retroperitoneal localizado, pueden lograrse márgenes negativos

e integridad en menos del 70 % de los casos por dificultad quirúrgica y relación tumoral con órganos y estructuras vitales, se están estudiando ventajas del manejo agresivo como resección en bloque o compartimental ^(7,8).

La evidencia actual respecto a radioterapia para sarcomas retroperitoneales es insuficiente, controvertida y sugiere ventajas en control local y supervivencia libre de progresión (especialmente en enfermedad residual), sin embargo, es considerable la radio-toxicidad a órganos y estructuras vitales del retroperitoneo. El control local de TMVNPs se ha asociado a dosis mayores de 60 Gy ^(3,9,10).

La quimioterapia estándar para TMVNP es ifosfamida + doxorubicina ⁽¹¹⁾. Modelos animales con inhibidores de Aurora-quinasa-A demuestran inducción de diferenciación y regulación génica ⁽¹²⁾. Estudios *in vitro* evidencian citotoxicidad con inhibidores de erbB + inductores de disfunción lisosomal ⁽¹³⁾, marcaje pronóstico, atenuación de PI3K-AKT y disminución de proliferación-invasión-migración con inhibidores de IGF1R ⁽¹⁴⁾. Hallazgos preclínicos con lovastatina + inhibidor de farnesyl-transferasa sugieren atenuación de RAS, arresto en G1 y activación de caspasas, sin toxicidad en células de Schwann sanas ⁽⁴⁾.

La tasa de recurrencia de sarcomas retroperitoneales y TMVNPs es 26 %-49 % y 50 %-60 %, respectivamente. El seguimiento es más estricto en pacientes con peor diferenciación y la resección paliativa de recurrencias puede ofrecer calidad de vida. La supervivencia a 5 años con sarcomas retroperitoneales y TMVNPs es 50 %-60 % y 20 %-50 %, respectivamente ^(3-5,10,15).

En conclusión, el TMVNP es un raro y agresivo sarcoma, cuya localización retroperitoneal representa un reto quirúrgico y tema de controversia respecto a control local. La escasa respuesta al tratamiento convencional está motivando investigación clínica y traslacional en nuevas alternativas y multimodalidad.

REFERENCIAS

1. Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The epidemiology of sarcoma. *Clin Sarcoma Res.* 2012;2(1):14.
2. LaFemina J, Qin LX, Moraco N, Antonescu CR, Fields RC, Crago AM, et al. Oncologic outcomes of sporadic, neurofibromatosis-associated, and radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(1):66-72.
3. Kolberg M, Holand M, Agesen T, Brekke HR, Liestøl K, Hall KS, et al. Survival meta-analyses for >1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1. *Neuro Oncol.* 2013;15(2):135-147.
4. Katz D, Lazar A, Lev D. Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST): The clinical implications of cellular signaling pathways. *Expert Rev Mol Med.* 2009;11:30.
5. Strauss D, Hayes A, Thomas J. Retroperitoneal tumors: Review of management. *Ann R Coll Surg Engl.* 2011;93(1):275-280.
6. Guo A, Liu A, Wei L, Song X. Malignant peripheral sheath nerve tumors: Differentiation patterns and immunohistochemical features: A mini-review and our new findings. *J Cancer.* 2012;3:303-309.
7. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Le Cesne A, Blay JY, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: A multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):31-37.
8. Lochan R, Frech J, Manas D. Surgery for retroperitoneal soft tissue sarcomas: Aggressive re-resection of recurrent disease is possible. *Ann R Coll Surg Engl.* 2011;93(1):39-43.
9. Mohindra P, Neuman H, Kozak K. The role of radiation in retroperitoneal sarcoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2013;33(6):2611-2618.
10. Paryani N, Zlotecki R, Swanson E, Morris CG, Grobmyer SR, Hochwald SN, et al. Multimodality local therapy for retroperitoneal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(3):1128-1134.
11. Kroep JR, Quali M, Gelderblom H, Le Cesne A, Dekker TJ, Van Glabbeke M, et al. First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: An EORTC soft tissue and bone sarcoma group study. *Ann Oncol.* 2011;22(1):207-214.
12. Mohan P, Castellsague J, Jiang J, Allen K, Chen H, Nemirovsky O, et al. Genomic imbalance of HMMR/RHAMM regulates the sensitivity and response of malignant peripheral nerve sheath tumors cells to aurora kinase inhibition. *Oncotarget.* 2013;4:80-93.
13. Kohli L, Kaza N, Lavalley NJ, Turner KL, Byer S, Carroll SL, et al. The pan erbB inhibitor PD168393 enhances lysosomal dysfunction-induced apoptotic death in malignant peripheral nerve sheath tumor cells. *Neuro Oncol.* 2012;14(3):266-277.
14. Yang J, Ylipaa A, Sun Y, Zheng H, Chen K, Nykter M, et al. Genomic and molecular characterization of malignant peripheral sheath nerve tumor identifies the IGF1R pathway as a primary target for treatment. *Clin Cancer Res.* 2011;17(24):7563-7573.
15. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Soft tissue sarcoma (v3.2012). Disponible en: URL www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

ANGIOSARCOMA CUTÁNEO DE CABEZA Y CUELLO

JUAN FRANCISCO LIUZZI, ELEAZAR TIRADO, MARIBEL DACUNHA, SAÚL SISO, ESTEBAN GARRIGA, CARMEN LÓPEZ.

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO IVSS, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

Los angiosarcomas cutáneos de cabeza y cuello son poco frecuentes y de tratamiento difícil. **MÉTODO:** Se presentan 3 casos de pacientes con diagnóstico de angiosarcoma cutáneo de cabeza y cuello, su evolución clínica, diagnóstico y tratamiento. **RESULTADOS:** Todos los pacientes eran del sexo femenino y su promedio de edad fue de 70,3 años. De los tres pacientes, dos de ellos presentaban el tumor con localización en el cuero cabelludo y uno en la piel de la región nasal. Las lesiones del cuero cabelludo eran multifocales. Una de las pacientes presentaba metástasis ganglionar regional y otra metástasis pulmonar. Todas las lesiones pudieron ser resecadas con márgenes amplios y bordes negativos. A una paciente se le realizó disección cervical pósterolateral. Solo dos de las pacientes se encuentran vivas en la actualidad. **CONCLUSIONES:** Los angiosarcomas cutáneos son tumores agresivos que pueden localizarse con frecuencia en el cuero cabelludo y piel de cara, tienen gran potencial metastásico y cuando son resecables su tratamiento es la cirugía seguida de radioterapia, su pronóstico es generalmente malo.

PALABRAS CLAVE: Angiosarcoma cutáneo, cabeza, cuello, cuero cabelludo

SUMMARY

The cutaneous angiosarcomas of the head and neck as a rare disease and they were too difficult for treatment. **METHOD:** We study and present 3 cases of patients with diagnosis of cutaneous angiosarcoma localized in the head and neck, the clinical course, the diagnosis and the treatment. **RESULTS:** All patients were female and their average age was 70.3 years old. Of the three patients, two of them had the tumor location on the scalp and one on the skin localized in the nasal region. The scalp lesions were multifocal. One of the patients had regional lymph node metastasis and one present lung metastasis. All lesions could be resected with wide and negative margins. One patient underwent a posterolateral neck dissection. Only two of the patients are alive today. **CONCLUSIONS:** The cutaneous angiosarcomas are aggressive tumors that often can be located on the scalp and skin of face, they have high metastatic potential and when they are resectable, the prefer treatment is surgery followed by radiotherapy; its prognosis is generally poor.

KEYWORDS: Cutaneous angiosarcoma, head, neck, scalp.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas son tumores agresivos que en el área de cabeza y cuello incluyen el 1% de todas las neoplasias malignas. Los angiosarcomas en particular son un tipo de sarcomas muy agresivos que se originan de las células endoteliales de los vasos y comprenden menos del 1 % de todos los sarcomas ⁽¹⁾.

Recibido: 17/12/2012 Revisado: 19/02/2013

Aceptado para publicación: 15/05/2013

Correspondencia: Dr. Juan F Liuzzi. Av Libertador,
Edif. Av. Libertador N° 75, piso 3, consultorio 3-D, La
Campiña, Caracas, Venezuela.
E-mail: jfliuzzi@gmail.com

Su localización es muy variada, se pueden presentar en vísceras, mama, hueso, mucosas y otros tejidos blandos, sin embargo, su presentación cutánea, conocida como angiosarcoma cutáneo (también linfangiosarcoma o hemangiosarcoma) comprende más del 50 % de los angiosarcomas (2-4).

Se presentan con más frecuencia en la población caucásica, entre la sexta y séptima década de la vida principalmente en el género masculino con una relación 2:1 con respecto al género femenino (1,3).

A continuación se presentan 3 casos evaluados y tratados recientemente en nuestro servicio con diagnóstico de angiosarcoma cutáneo.

CASOS CLÍNICOS

CASO 1

Paciente femenina de 70 años quien presentaba de 6 meses de evolución una lesión ulcerada a nivel del cuero cabelludo, de crecimiento acelerado, con posterior aparición de lesión satélite de las mismas características. Al examen físico de ingreso se evidenciaba la presencia de dos lesiones vegetantes y ulceradas en la región temporo-parietal izquierda del cuero cabelludo, una de 7 cm x 4,5 cm y otra de 2 cm de diámetro, en el triángulo posterior de la región cervical izquierda se palpaba una adenopatía de 2 cm de consistencia dura. La biopsia de la lesión reportó un tumor mesenquimal sugestivo de angiosarcoma. La inmunohistoquímica informó positividad para CD31 y factor VIII en las células tumorales, lo cual confirmaba que se trataba de un angiosarcoma. La punción aspiración con aguja fina de la adenopatía cervical fue reportada como negativo para malignidad. Fue intervenida quirúrgicamente realizándose resección local amplia con márgenes oncológicos de 2 cm, con resección de la tabla externa del hueso parietal; igualmente se realizó exéresis del ganglio cervical cuya biopsia extemporánea reportó metástasis de angiosarcoma, por lo que se decidió realizar una disección cervical

posterior y lateral izquierda. La reconstrucción se realizó en forma inmediata con rotación de colgajo de cuero cabelludo occipital más injerto de espesor total. La biopsia definitiva reportó angiosarcoma de alto grado de patrón clásico con áreas epitelioides, con 16 mitosis por campo de 40 X. La lesión de mayor tamaño midió 8 cm en su mayor diámetro e infiltraba hasta el pericráneo, todos los márgenes fueron reportados como negativos, la tabla externa como margen profundo no se encontraba infiltrada. De 21 ganglios disecados 4 presentaban metástasis del tumor con invasión extra-capsular. La paciente falleció a los 10 días del posoperatorio por problemas cardiovasculares.

CASO 2

Paciente femenina de 67 años quien presentaba de 9 meses de evolución múltiples lesiones vegetantes y ulceradas a nivel del cuero cabelludo, de crecimiento acelerado, y sangrantes. Al examen físico se evidenciaba la presencia de múltiples lesiones en la región temporal y parietal izquierda del cuero cabelludo, que se encontraba invadiendo el pabellón auricular izquierdo. La lesión de mayor tamaño medía aproximadamente 10 cm. La biopsia de la lesión reportó un tumor fusocelular indiferenciado. La inmunohistoquímica informó positividad para CD31 y factor VIII en las células tumorales y negatividad para citoqueratina AE1-AE3 y EMA. La tomografía axial reportaba una gran lesión de cuero cabelludo y pabellón auricular, la cual no infiltraba la tabla externa. La tomografía de tórax mostraba una imagen nodular en campo medio pulmonar izquierdo sugestiva de metástasis. Fue intervenida quirúrgicamente realizándose resección local amplia con márgenes oncológicos de 2 cm, con resección de la tabla externa del hueso parietal. Por el defecto tan importante se decidió realizar reconstrucción inmediata con colgajo microquirúrgico del omento mayor. La biopsia definitiva reportó tumor mesenquimal de alto grado con áreas fusocelulares y extensas

áreas de necrosis que invadía hasta el pericráneo, todos los márgenes fueron reportados como negativos y la tabla externa como margen profundo se encontraba libre de enfermedad. La paciente presentó al 4º día del posoperatorio descompensación hemodinámica con bradicardia sostenida, hipotensión e hipotermia, lo cual causa pérdida casi total del colgajo, por lo que tuvo ser re-intervenida quirúrgicamente para retiro del mismo con reparación del defecto con colgajo miofasciocutáneo de trapecio más colocación de injertos de espesor parcial. Actualmente la paciente se encuentra a la espera de recibir quimioterapia y radioterapia posoperatoria.

CASO 3

Paciente femenina de 74 años quien presentaba de 6 meses de evolución eritema a nivel de la punta nasal, el cual fue progresando presentando posteriormente tumor con ulceración secundaria. Al examen físico se evidenciaba tumor eritematoso que ocupaba la totalidad de la nariz infiltrando la piel del labio superior e invadiendo secundariamente su mucosa. La biopsia de la lesión reportó un tumor de células redondas que invadía la dermis papilar y reticular, hiperchromasia y mitosis atípica, formándose canales vasculares que contenían hemosiderina, hallazgos compatibles con angiosarcoma. La inmunohistoquímica informó positividad para CD31 y negatividad para ACE, citoqueratina 7 y 20, antígeno leucocitario común, HMB45 y CD34. La tomografía axial evidenciaba una lesión que ocupaba toda la nariz y parcialmente el labio superior. Fue intervenida quirúrgicamente realizándose resección que incluyó rinectomía total, resección del labio superior y de la premaxila. La reconstrucción se realizó con rotación de colgajo medio frontal o indiano. La biopsia definitiva reportó angiosarcoma de alto grado con bordes de resección libres de neoplasia. Actualmente la paciente se encuentra a la espera de recibir radioterapia posoperatoria.

DISCUSIÓN

El angiosarcoma de cuero cabelludo fue descrito por primera vez por Livingston y Klemperer en 1926 ⁽³⁾. Los angiosarcomas cutáneos son tumores poco comunes, cuya mayor frecuencia es en el área de cabeza y cuello, sobre todo en el cuero cabelludo y la piel de la cara ⁽¹⁾. Nosotros presentamos 2 casos con angiosarcomas ubicados en el cuero cabelludo y uno en la piel de la región nasal, que son las localizaciones más comunes según la literatura.

Se describen varias etiologías; el angiosarcoma idiopático, el cual es el más frecuente, está asociado quizás a la radiación solar; en segundo lugar el angiosarcoma asociado a linfedema crónico o síndrome de síndrome de Stewart-Treves, en este caso el linfedema estimula la angiogénesis; y por último el angiosarcoma radio-inducido, el cual es el más raro de todos ^(2,3,5). Se ha mencionado la sobre-regulación del glucopéptido factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG-D) el cual parece ser el responsable de la proliferación de células endoteliales ⁽⁵⁾.

Como se ha descrito en muchos trabajos, la posibilidad de presentarse en el sexo masculino es el doble que en sexo femenino, sin embargo, nuestro trabajo consta de 3 casos, todos del sexo femenino. La edad de presentación es en mayores de 60 años, tal como la edad de nuestras tres pacientes.

Su presentación clínica es la de una lesión de color púrpura, vegetante, secundariamente ulcerada, friable, sangrante y edematizada. Pueden diseminarse en forma radial en la dermis circundante semejando parches eritematosos haciendo aun más difícil alcanzar una resección con márgenes claros. Frecuentemente es multifocal ⁽⁶⁾. Cuando se localiza en la región nasal simula una rinofima, lo cual hace que se retrase el diagnóstico ⁽⁷⁾.

Los sarcomas en general tienen un potencial metastásico linfático bajo, sin embargo, los angiosarcomas presentan una elevada incidencia

de metástasis ganglionares regionales (10 %-15 %) y mayor aún de metástasis a distancia ^(3,6,8). Las metástasis hematógenas se dirigen principalmente al pulmón (60 %-80 %) aunque también pueden dar metástasis a hígado, riñón, bazo, corazón y hueso ^(2,3). Uno de los casos presentaba múltiples metástasis regionales y otro de los pacientes metástasis pulmonar, presentaciones comunes de estos tipos de sarcomas.

El diagnóstico diferencial es amplio: linfoma cutáneo, sarcoma de Kaposi, sarcoidosis, dermatomiositis, metástasis cutáneas, melanoma, granuloma piógeno, clindromas, entre otros ⁽²⁾.

Histológicamente, se describen tres patrones de diferenciación, que pueden aparecer solos o combinados en el mismo tumor. Un patrón angiomatoso bien diferenciado con canales vasculares que disecan la dermis, con un endotelio pleomórfico; otro patrón de células fusiformes donde las células endoteliales atípicas se incrementan en tamaño y número, con una gran actividad mitótica y se pueden observar las proyecciones papilares características de este tipo de lesiones, y finalmente el patrón sarcomatoso donde las células son grandes, pleomórficas y con escasa evidencia de diferenciación vascular. Desde el punto de vista inmunohistoquímico el angiosarcoma es positivo para CD34 y CD31, ambos marcadores de células endoteliales, así como factor VIII ^(2,5,9).

El tratamiento óptimo, al igual que la mayoría de los sarcomas, es la resección quirúrgica seguida de radioterapia ^(1,10,11). Si se logra este tratamiento puede conseguirse una supervivencia media de 30 meses ⁽¹¹⁾. La supervivencia a los 5 años se establece en 30 % ⁽³⁾.

Si el tumor es muy invasivo para considerar su resección quirúrgica, o el paciente no se encuentra en condiciones para operarse, solo puede ofrecerse un tratamiento paliativo el cual no ha sido posible estandarizar actualmente debido a lo poco frecuente de esta patología ⁽¹⁾. De ser así, puede administrarse quimioterapia sola o

combinada con radioterapia. La quimioterapia sola proporciona una supervivencia media de 7,5 meses mientras que la radioterapia resulta en una supervivencia media de 13,5 a 15 meses ⁽¹⁾. La quimioterapia que se usa generalmente es la doxorubicina liposomal, este medicamento actúa como radio-sensibilizador, sin embargo, si se administra inmediatamente antes de la radioterapia puede aumentar la hipoxia tumoral y por ende disminuir su respuesta ⁽¹⁾. Otros medicamentos que han probado tener algún tipo de respuesta son la ifosfamida, el paclitaxel y el docetaxel ^(8,12). Se ha probado en algunos centros la terapia target contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG), sobre todo cuando su expresión es mayor al 80 %, con el bevacizumab con resultados aceptables ⁽¹²⁾. También se ha descrito el uso de interleukina 2 asociado a la cirugía con relativo éxito ⁽⁴⁾.

Entre los factores pronósticos como edad, sexo, localización o grado de diferenciación, ninguno de ellos parecieran inferirle mejor o peor pronóstico a la lesión ⁽³⁾. Solo el tamaño tumoral ha demostrado ser un indicador pronóstico, los pacientes con tumores menores de 10 cm suelen presentar una mejor supervivencia que aquellos con tumores mayores ⁽¹⁰⁾.

En conclusión, el angiosarcoma cutáneo es un tipo de sarcoma agresivo que se presenta más comúnmente en el cuero cabelludo y en la piel de la cara, que por su clínica en ocasiones es de difícil diagnóstico. La inmunohistoquímica confirma su histología y lo diferencia de otras entidades. La resección amplia combinada con radioterapia puede lograr la curación del paciente, sin embargo, presentan una alta tasa de recaída local. La radioterapia combinada con quimioterapia o terapias *target* pueden mejorar el control local de pacientes con tumores considerados irresecables.

REFERENCIAS

1. Holloway CL, Turner AR, Dundas GS. Cutaneous angiosarcoma of the scalp: A case report of sustained complete response following liposomal doxorubicin and radiation therapy. *Sarcoma*. 2005;9(1/2):29-31.
2. De La Cruz S, Rodríguez S, Carayhua D. Angiosarcoma de cuero cabelludo. *Folia Dermatol Peru*. 2009;20(2):83-86.
3. Obeng MK, Hernandez A, Dastgir A, Adegboyega PA, Salinas P, Gore DC. Angiosarcoma of the scalp with calvarium involvement in a 50-year-old African-American man. *J Nat Med Assoc*. 2004;96(11):1507-1512.
4. Treviño-Gonzalez JL, Santos-Lartigue R, Gonzalez-Andrade B, Villagomez-Ortiz VJ, Villegas M, Venegas-Garcia EM. Angiosarcoma of the nasal cavity: A case report. *Cases Journal*. 2009;2:104.
5. Ettl T, Kleinheinz J, Mehrotra R, Schwarz S, Reichert TE, Driemel O. Infraorbital cutaneous angiosarcoma: A diagnostic and therapeutic dilemma. *Head Face Med*. 2008;4:18.
6. Govender PS. Atypical presentation of angiosarcoma of the scalp in the setting of Human Immunodeficiency Virus (HIV). *World J Surg Oncol*. 2009;7:99.
7. Lo Presti M, Mazzella C, Monfrecola A, Falletti J. Angiosarcoma mimicking rhinophyma. *Dermatol Res Pract*. 2010;2010:365173.
8. Rajinikanth J, Gaikwad P, Raj JP, Tirkey AJ, Muthusami JC. Angiosarcoma of the scalp. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138:255-256.
9. Terada T. Fatal poorly differentiated angiosarcoma of the scalp. *Int J Clin Exp Pathol*. 2010;3(5):541-544.
10. Lydiatt WM, Shaha AR, Shah JP. Angiosarcoma of the head and neck. *Am J Surg*. 1994;168:451-454.
11. Fedok FG, Levin RJ, Maloney ME, Tipirneni K. Angiosarcoma: Current review. *Am J Otolaryngol*. 1999;20:223-231.
12. De Yao JT, Sun D, Powell AT, Rehms EH. Scalp angiosarcoma remission with bevacizumab and radiotherapy without surgery: A case report and review of the literature. *Sarcoma*. 2011;2011:160369.

SARCOMA BILATERAL DE MAMA REVISIÓN DE LA LITERATURA A PROPÓSITO DE UN CASO

LEIDER CAMPOS, ÁLVARO GÓMEZ, YAZMÍN VELÁSQUEZ, KATHERYNE KOURY, MIGUEL ESCALANTE, MILAGROS PÉREZ

RESUMEN

Los sarcomas de la mama son tumores de componente mesenquimático que constituyen del 0,2 % a 1 % de todos los tumores de mama y menos del 5 % del total. El diagnóstico es clínico, patológico e inmunohistoquímico. Los factores pronósticos son: el tipo histológico, grado, mitosis, atipias celulares y el estado de los márgenes. La sobrevida global a 5 años alcanza 60 %, la libre de enfermedad 52 %, recurrencia local al año es 20 % y hace metástasis hasta en un 40 %. Presentamos el caso clínico de una paciente con un liposarcoma bilateral vista y tratada en nuestro servicio.

PALABRAS CLAVE: Mama, cáncer, sarcoma, pronóstico, cirugía, radioterapia.

SUMMARY

Sarcomas of the breast are tumors of mesenchymal components that make up the 0.2 % to 1 % of all breast tumors and less than 5 % of the total. The diagnosis is clinical, pathological and immunohistochemical study. The prognostic factors are: The histological type, grade, mitosis, cellular atypia and the margin status. The overall survival at 5 years reaches in 60 %, disease free survival in 52 %, local recurrence year is 20 % metastases present in 40 % metastases. We present a 37 year old female who has a bilateral breast liposarcoma, view and treated for us in our service.

KEYWORDS: Breast, cancer, sarcoma, prognosis, surgery, radiation therapy

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de la mama son tumores de componente mesenquimático que constituyen del 0,2 % a 1 % de todos los tumores de mama y menos del 5 % del total. Los subtipos histológicos varían, siendo el angiosarcoma, el fibrohistiocitoma maligno, sarcoma de células fusiformes y el fibrosarcoma los más frecuentes, y a su vez, los que marcan la pauta del tratamiento. Otros subtipos como el leiomiosarcoma, liposarcoma, rabdomiosarcoma, osteosarcoma y sarcoma sinovial, han sido descritos en pequeñas series de casos o casos aislados. Entre los factores de riesgo está la exposición a radiaciones (0,3 %). Los liposarcomas pueden ser de bajo y de alto grado (células redondas y pleomórfico), generalmente es unilateral y se originan de *novo* a partir de una lesión benigna. La afectación linfática es 1 %-3 %. El diagnóstico es clínico, patológico e inmunohistoquímico. Los factores pronósticos son el tipo histológico, grado, mitosis, atipias celulares y el estado de los márgenes. La sobrevida global a 5 años alcanza 60 %, la libre de enfermedad 52 %, recurrencia local al año es 20 % y hacen metástasis hasta en un 40 %⁽¹⁻⁶⁾.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 37 años de edad con nódulo en mama derecha de 10 años de evolución

Recibido: 17/11/2012 Revisado: 23/01/2013

Aceptado para publicación: 12/11/2013

Correspondencia: Dra. Leider Campos. Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS. Calle Alejandro Calvo Lairet. Urb. El Cementerio. Caracas, Venezuela.
Tel: 0412 5404481.

E-mail: leider_campos@hotmail.com

la cual se mantiene en observación y control periódico, hasta marzo 2010 cuando presenta crecimiento rápido, le realizan ultrasonido mamario (USM) y en base a hallazgos es llevada a mesa operatoria para adenomastectomía subcutánea derecha con corte congelado (CC) que reportó positivo para malignidad por lo que se completa la mastectomía radical tipo Madden derecha y mamoplastia reductora izquierda (foráneo), y refieren a este centro.

La biopsia de la mama derecha reportó una lesión de 7 cm x 6 cm, diagnóstico histológico: liposarcoma de células redondas de alto grado, embolismo vascular presente y márgenes quirúrgicos negativos, el tejido axilar fue reportado como negativo (no reportaron ganglios). Inmunohistoquímica (IHQ) N°902-10 (03/12/10): inmunomarcaje de vimentina y S100, liposarcoma de células redondas.

La paciente no recibe adyuvancia. No tiene antecedentes médicos ni quirúrgicos de importancia. Menarquía 10 años IIG, IIC, IA, lactancia 1 hijo por 24 m FPP 19 años.

Consulta nuevamente en julio de 2011 por tumor en mama izquierda de crecimiento rápido y progresivo de 5 meses de evolución, asociado a nódulo infra-clavicular-ipsilateral. Se realiza punción aspiración con aguja fina (PAAF) de mama izquierda y nódulo infraclavicular izquierdo 634-11 (15/08/11): mama (Izq.) citología con atipias. Nódulo infraclavicular (izq.) insatisfactorio para evaluación. Biopsia N° 4486-11 (29/09/11): lesión submamaria e infraclavicular izquierda: liposarcoma de células redondas poco diferenciado. Se lleva a mesa operatoria con hallazgos de tumor en cuadrante superior de mama izquierda, 10 cm x 15 cm, crecimiento expansivo hacia espacio interpectoral y fosa infraclavicular izquierda, en contacto con la vena axilar, infiltra músculos pectorales pero no arcos costales realizándose mastectomía total izquierda con resección en bloque de pectoral mayor y menor en 80 % y cierre primario.

Biopsia mastectomía total (Izq.) 15/12/11: liposarcoma de alto grado, variante pleomórfica. Tamaño tumor: 18 cm x 10,5 cm x 8 cm, índice mitótico: > de 5 mitosis en 10 HPF, embolismo angio-linfático ausente, atipia celular marcada, crecimiento infiltrativo, CAP sin neoplasia, bordes de resección sin neoplasia, músculo pectoral mayor y menor sin neoplasia. Diagnóstico: liposarcoma sincrónico bilateral de mama, se clasificó:

Mama derecha: pT2N0M0 G3 ST III (2010)

Mama izquierda: pT2N0M0 G3 ST III (2011)

Fue evaluada en el servicio de radioterapia el 19/01/12, y sugieren iniciar tratamiento radiante, el cual cumple sin complicaciones. La evolución clínica e imaginológica hasta el momento la mantiene libre de enfermedad.

DISCUSIÓN

El término sarcoma (del griego *sarkoma*, crecimiento carnososo) se aplica a tumores no epiteliales. Los sarcomas primarios de mama representan 0,2 %-1 % de todas las neoplasias malignas de la mama y menos del 5 % de todos los sarcomas de partes blandas. Esto hace que la mayoría de la información sobre los sarcomas mamarios se limite a escasos estudios retrospectivos y a casos clínicos ⁽¹⁾. En una revisión de nuestro centro (SOH-IVSS) entre 1988-2011, se diagnosticaron y trataron 11 sarcomas de la mama, en edades entre 23 - 60 años, subtipos histológicos: angiosarcoma (6/11), liposarcoma (2/11), fibrosarcoma (1/11), sarcoma alveolar (1/11), sarcoma neurogénico (1/11). El principal factor de riesgo para desarrollar sarcomas en la mama, es la irradiación previa por un carcinoma de mama, además del linfedema crónico ⁽²⁾. Clínicamente, suelen presentarse como grandes masas indoloras que comprimen los tejidos circundantes. La media de edad a la que se presentan es de 52 años. La mayoría de las pacientes refiere un crecimiento rápido y brusco de una masa ya conocida. Tienden a

hacer metástasis por vía hemática, generalmente al pulmón y óseo y la afección linfática es muy poco frecuente ⁽²⁾.

Múltiples pequeñas series de casos reportadas en un período de 90 años fueron agrupadas para evaluar sus características evidenciando que las dos variables más frecuentes que impactan la sobrevida son el tamaño tumoral y el estatus del margen posoperatorio, además del grado histológico ⁽³⁾. El estudio histológico de los sarcomas mamarios muestra un predominio de células fusiformes que crecen formando masas con márgenes que comprimen e infiltran, pese a la impresión macroscópica de que no existe infiltración de los tejidos circundantes ⁽¹⁾. El diagnóstico de sarcoma se logra con una biopsia percutánea, preferiblemente con aguja de pre-corte a la aspiración, por su baja tasa diagnóstica. Para la estadificación local se emplea la mamografía, el USM y la RMN, sin embargo, nunca debe prescindirse de la biopsia ⁽²⁾.

Debido a su rareza, el comportamiento biológico de estos tumores es desconocido, adicionando a esto, los cambios en la terminología y criterios diagnósticos recientes. Con el advenimiento de la IHQ han ocurrido avances en su caracterización nosológica ⁽⁴⁾. La

supervivencia a 10 años fue 62 % en algunas series, y la supervivencia libre de enfermedad en 5-10 años fue de 42 % y 47 % en otras ⁽²⁾.

La cirugía es el tratamiento inicial en los sarcomas de la mama, estando indicada la mastectomía total en tumores de mayor tamaño y la lumpectomía cuando los resultados oncológicos lo permiten; debido a que presentan en muy bajo porcentaje extensión linfática regional, no está indicada la disección axilar (DA). En series revisadas de 34 DA por sarcomas de mama, ninguna fue positiva ⁽²⁾.

El papel de la radioterapia adyuvante (RT) y la quimioterapia (QT) está poco claro. El uso de la RT se basa en el principio del tratamiento de los sarcomas de extremidades ⁽⁵⁾. El tratamiento quirúrgico ha variado desde la lumpectomía hasta la mastectomía radical, y el tiempo de la RT y la QT también ha variado (preoperatorio y posoperatorio).

Los pacientes con tumores mayores a 5 cm, según centros de referencia como el MD Anderson y la Clínica Mayo, deben recibir RT y QT adyuvante ⁽⁶⁾. Aunque el número de pacientes que reciben QT en los trabajos es bajo, por lo que ninguno puede concluir sobre las tasas de respuesta de la enfermedad a la QT ⁽³⁾.

REFERENCIAS

1. Al-Benna S, Poggemann K, Steinau HU, Steintraesser L. Diagnosis and management of primary breast sarcoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;122(3):619-626.
2. Voutsadakis L, Zaman K, Leyvraz S. Breast sarcomas: Current and future perspectives. *The Breast.* 2011;20(3):199-204.
3. Pencavel T, Allan CP, Thomas JM, Hayes AJ. Treatment for breast sarcomas: A large, single center series. *Eu J Surg Oncol.* 2011;37:703-708.
4. Busquet G, Confavreux C, Magné N, de Lara CT, Poortmans P, Senkus E, et al. Outcome and prognostic factors in breast sarcoma: A multicenter study from the rare cancer network. *Radiother Oncol.* 2007;85(3):355-361.
5. Barrow BJ, Janjan NA, Gutman H, Benjamin RS, Allen P, Romsdahl MM, et al. Role of radiotherapy in sarcoma of the breast. A retrospective review of the MD Anderson experience. *Radiother Oncol.* 1999;52(2):173-178.
6. Fields RC, Aft RL, Gillanders WE, Eberlein TJ, Margenthaler JA. Treatments and outcomes for patients with primary breast sarcoma. *Am J Surg.* 2008;196(4):559-561.

LIPOFILLING TÉCNICA COMPLEMENTARIA PARA MEJORAR LOS RESULTADOS DE LA CIRUGÍA PRESERVADORA Y RECONSTRUCTIVA DE LA MAMA

VÍCTOR ACOSTA-MARÍN, ISABELLE SARFATI, DJAZIA BENYAHÍ, CLAUDE NOS, KRISHNA B CLOUGH

CENTRO CLÍNICO DE ESTEREOTAXIA CECLINES Y CLÍNICA "LEOPOLDO AGUERREVERE", CARACAS, VENEZUELA. PARIS BREAST CENTRE, L'INSTITUT DU SEIN, PARIS, FRANCIA

RESUMEN

OBJETIVO: La técnica de *lipofilling* se ha utilizado desde hace muchos años y se popularizó rápidamente en cirugía de mama. **MÉTODO:** Elegimos cuatro casos de L'Institut du Sein - Paris Breast Center en París, Francia. **RESULTADOS:** A las pacientes se les realizó: una cirugía preservadora de mama, una reconstrucción inmediata con implante, una reconstrucción con colgajo de dorsal ancho y una reconstrucción mamaria tardía con implante mamario posterior a radioterapia de pared torácica y que posteriormente se les realizaron una o más sesiones de *lipofilling* para mejorar resultado. **CONCLUSIÓN:** Hay beneficios sustanciales que derivan del uso del *lipofilling* como mejoría de la forma y suavidad de la mama, de la piel irradiada (tanto posmastectomía como en tratamiento preservador), aumento en el grado de satisfacción cosmética posterior a tratamiento preservador, incremento del grosor de la piel previo a reconstrucción tardía y mejoría en la calidad de vida. Debido a la evidencia actual sobre la seguridad oncológica, esta técnica debe ser realizada bajo rigurosos protocolos prospectivos controlados y a una meticulosa discusión multidisciplinaria de cada caso.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, tratamiento, reconstrucción, técnica, *lipofilling*.

SUMMARY

OBJECTIVE: The lipofilling technique has been used since many years now and becomes rapidly popular in the breast surgery. **METHOD:** We chose 4 cases from L'Institut du Sein- Paris Breast Center, in Paris, France, treated for diagnosis of breast cancer. **RESULTS:** The patients that underwent a breast conservative surgery and the implant based immediate to breast reconstruction; a latissimus dorsi flap based reconstruction and a post mastectomy implant based delayed the breast reconstruction, in which one or more sessions of the lipofilling technique were performed to improve the results. **CONCLUSION:** There are substantial benefits that derives from the use of lipofilling technique as improvement in the shape and softness of the breast, the irradiated skin (in both cases post mastectomy and the conservative breast surgery), improve in the cosmetic satisfaction post conservative surgery, thickness of the skin previous to a delayed reconstruction and the improvement in the quality of life. Due to the current evidence on the oncological safety this technique has to be performed under rigorous and prospective protocols and after meticulous multidisciplinary case discussion.

KEY WORDS: Cancer, breast, treatment, reconstruction, technique, lipofilling.

INTRODUCCIÓN

La técnica de *lipofilling* se ha utilizado desde hace muchos años y se popularizado rápidamente en la cirugía de mama. El primer informe del trasplante de tejido

Recibido: 19/08/2013 Revisado: 29/10/2013

Aceptado para publicación: 12/01/2014

Correspondencia: Dr. Víctor Acosta Marín. Av. Libertador, Urb. La Florida, Edif. Siclar, PB.

CECLINES, Caracas-Venezuela, 1050. vacostamarin@ceclines.com. Tel: +58-212-7074411

adiposo fue en 1893 cuando Neuber transfiere la grasa del brazo para corregir una deformidad facial ⁽¹⁾. Desde entonces se ha utilizado en casi todas las regiones del cuerpo. Después de la introducción de la liposucción por Fischer a mediados de 1970 y el informe de Illouz y col. de más de 3 000 casos de liposucción, el concepto de la utilización del tejido adiposo succionado para corregir defectos en otros lugares empezó a surgir ⁽²⁻⁴⁾.

Las indicaciones de *lipofilling* en la cirugía para el cáncer de mama y la reconstrucción mamaria incluyen la deformidad posterior a una tumorectomía, deformidades posteriores a mastectomía, secuelas después de radioterapia, segundo tiempo de reconstrucción mamaria posterior a reconstrucción con implantes, y luego de reconstrucciones con colgajos pediculados de dorsal ancho y recto abdominal o colgajos libres de arteria perforante inferior epigástrica profunda (DIEP) y la arteria epigástrica inferior superficial (SIEA) ⁽⁵⁻⁷⁾.

El objetivo de este trabajo es mostrar algunos casos en los que *lipofilling* se asoció a las técnicas habituales de reconstrucción de la mama y el tratamiento preservador, para mejorar el resultado estético final.

MÉTODO

Elegimos cuatro (4) casos de *L'Institut du Sein - Paris Breast Center* en París, Francia a las cuales se les realizó una cirugía preservadora de la mama, una reconstrucción inmediata con implante, una reconstrucción con colgajo de dorsal ancho y una reconstrucción mamaria tardía con implante mamario posterior a radioterapia de la pared torácica y que luego se les realizaron una o más sesiones de *lipofilling* para mejorar el resultado.

Lipofilling técnica: La técnica utilizada se describe en un artículo anterior Ihrai y Sarfati y col., ⁽⁸⁾. La recolección de grasa estándar, ya

sea del abdomen, la cara interna de los muslos y las rodillas, los flancos o los glúteos se realizó utilizando una liposucción de punta roma cánula (4 mm) y una “trampa de grasa”: utilizamos una botella de drenaje estéril de 400 mL conectada en un extremo a la cánula de liposucción y en el otro extremo al dispositivo de aspiración. El tejido adiposo se recoge en la botella de drenaje, que sirve como una “trampa de grasa”. A continuación, la grasa se procesó por primera vez dividiéndola en jeringas de 10 cm³, seguido de centrifugación a una velocidad de 3 000 rpm durante 3 min. Entonces, el tejido adiposo purificado se aisló mediante la eliminación de la capa inferior de la sangre y una capa superior de grasa disuelta. Luego, el tejido adiposo se inyectó en la zona de interés utilizando una cánula de Coleman y se tuvo el cuidado de dispersar la grasa de una manera uniforme y en múltiples capas. El tejido adiposo se inyecta entonces en el plano subcutáneo, el plano muscular y el plano retro-muscular anterior a la pared torácica, dependiendo del defecto o el objetivo para cada caso en particular.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1: paciente femenina de 31 años de edad a quien se le practicó una cirugía preservadora oncológica por un carcinoma ductal infiltrante (CDI) de la mama derecha, localizado en unión de los cuadrantes externos. Se le realizó una sesión de *lipofilling* más una zeta plastia (Figura 1).

Caso 2: paciente femenina de 50 años de edad quien presentó un diagnóstico de CDI multifocal de la mama izquierda. Se le practicó una mastectomía total (MT) más reconstrucción inmediata con implante mamario. 1 año posterior a la cirugía se realizó una sesión de *lipofilling* para mejorar el contorno mamario y un defecto en el cuadrante superior y externo (CSE) ipsilateral (Figura 2).

Caso 3: paciente femenina de 62 años de edad quien presentó un carcinoma localmente avanzado de la mama derecha. Se le administró

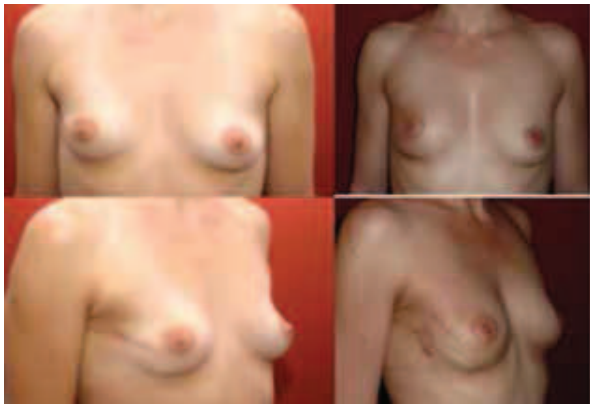


Figura 1. Corrección de defecto posterior cirugía preservadora de la mama. En este caso podemos ver como posterior al *lipofilling* se corrige el defecto en el CSE de la mama derecha e inclusive mejora el contorno mamario a nivel del polo inferior con énfasis en el cuadrante ínfero-interno (CII). También podemos observar como a pesar de que la zeta plastia permite eliminar la retracción de la cicatriz equilibrando los lugares de máxima tensión acorde con los pliegues naturales, para mejorar el resultado necesitábamos una reposición de volumen a este nivel.



Figura 2. Mejoría del resultado posterior a reconstrucción inmediata con implante. En esta paciente se observa la mejoría de la “mama social” (aquella que se expone al público), del resto del contorno mamario y del defecto en la porción más externa de la cicatriz.

quimioterapia neoadyuvante demostrando respuesta parcial, luego mastectomía radical más reconstrucción inmediata con expansor mamario temporal, radioterapia y hormonoterapia adyuvante. 4 meses posterior al cambio del expansor temporal por un implante definitivo la paciente presentó extrusión del implante mamario. Se le realizó una reconstrucción con colgajo pediculado de dorsal ancho más implante mamario. 2 años después se realizó 2 sesiones de *lipofilling* para mejorar el contorno de la mama y un defecto en el CSE (Figura 3).

Caso 4: paciente femenina de 60 años de edad con diagnóstico de CDI con axila positiva. Se le administró quimioterapia neoadyuvante, MT y radioterapia adyuvante (50 Gy) a la pared torácica. 6 meses posterior a la radioterapia



Figura 3. Mejoría posterior a reconstrucción diferida con colgajo pediculado de músculo dorsal ancho. En este caso vemos mejoría de la “mama social”, del defecto en el CSE e inclusive la caída de la mama en su porción más externa.

se realizó 2 sesiones de *lipofilling* y luego una reconstrucción tardía con implante anatómico y reconstrucción del surco sub mamario (Figura 4).

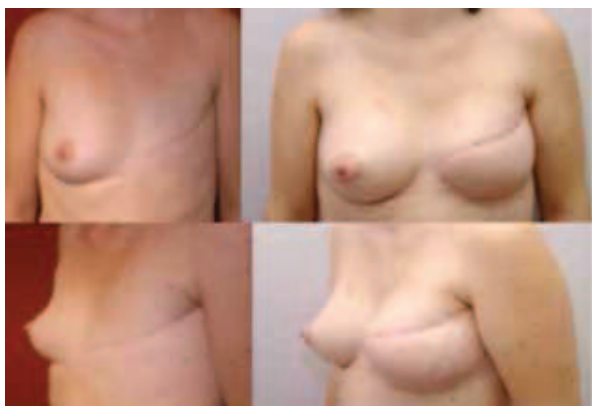


Figura 4. Preparación del campo operatorio posterior a mastectomía total y radioterapia adyuvante para reconstrucción diferida con implante mamario. En este caso se puede apreciar como el surco sub-mamario está perfectamente reconstruido y un grosor importante del tejido frente al implante, expresado en la proyección de la mama y el contorno mamario.

DISCUSIÓN

Para varios equipos, el *lipofilling* se ha convertido en parte del arsenal terapéutico de la cirugía oncoplástica^(4,9-11). En la última década, se ha observado un aumento en el número de publicaciones sobre el uso de *lipofilling* en la cirugía de mama. Este aumento en el uso de la técnica ha aclarado varias controversias, mientras que otras todavía tienen que ser estudiadas.

El *lipofilling* se puede utilizar principalmente con tres propósitos. El primero de ellos es para **aumentar el volumen**, en caso de aumento de estético de las mamas (micromastia), en caso de asimetría (mamas tuberosas, síndrome de Poland) y el aumento del volumen de un colgajo (LTD, TRAM, DIEP, SIEA). El segundo propósito es

para **remodelar**, en caso de un defecto o asimetría después de una cirugía preservadora de la mama (Figura 1) o de reconstrucción (con implante o colgajo) (Figura 2 y 3). El tercer propósito es para **preparar el campo para la reconstrucción mamaria** mediante el aumento del espesor del tejido que va a estar en frente del implante mamario y la mejoría en la calidad de la piel de la pared torácica (Figura 4)^(5-7,9,12).

De acuerdo a recientes experiencias publicadas sabemos que la técnica del *lipofilling* presenta solo pocas complicaciones con la técnica apropiada⁽¹³⁾, que las alteraciones mamográficas son menos que las que se generan posteriores a una mamoplastia, la cual es una cirugía ampliamente aceptada y que las microcalcificaciones son fácilmente diferenciables de aquellas patológicas cuando son evaluadas por imaginólogos mastólogos^(9,14-17).

La corrección de secuelas o deformidades que resultan de un tratamiento preservador pueden ser un verdadero desafío quirúrgico⁽⁵⁾. La reposición del volumen mamario en una mama irradiada por colgajos miocutáneos, por una plastia o colgajos cutáneo-glandulares e implante, puede resultar difícil, algunas veces incómodo además esos procedimientos han demostrado resultados inconsistentes⁽⁹⁾. Delay y col., publicaron su experiencia en 47 pacientes con defectos posterior a cirugía preservadora de la mama y demostraron que la transferencia grasa hace posible restaurar la forma y suavidad de la mama mejor que cualquier otro procedimiento quirúrgico⁽⁵⁾.

La reconstrucción mamaria con implante está indicada en aquellos casos donde las buenas condiciones locales (músculo y piel) lo permitan. La calidad de la reconstrucción mamaria depende fundamentalmente de tres factores: la elección del implante, el surco sub-mamario y el grosor del tejido entre el implante y la piel. El *lipofilling* puede ser utilizado secundario a una reconstrucción con implantes para mejorar el contorno de la mama y grosor del tejido antes de la piel, con muy buen nivel de satisfacción en la apariencia final a seis meses valorado tanto por los pacientes como por

los cirujanos, según publicado por Cigna y col. ⁽¹⁸⁾.

La reconstrucción con músculo dorsal ancho requiere tanto la obtención de dicho músculo como el tejido adiposo que lo rodea ⁽¹⁹⁾. Aunque algunas veces la cicatriz de la espalda puede tener un resultado estético pobre esta técnica tiene buena aceptación por parte de los pacientes, demostrado por Clough y col., en un estudio de 43 pacientes consecutivos donde 90 % manifestó que se volverían a someter a ese mismo procedimiento ⁽²⁰⁾. El *lipofilling* es una herramienta útil para mejorar los resultados estéticos posterior a una reconstrucción con colgajos. Hay evidencia de ello por Le Brun y col., quienes enviaron cuestionarios principalmente a pacientes posteriores a reconstrucción con músculo dorsal ancho, en el cual demostraron una disminución en la aprehensión a tocar la mama reconstruida y a utilizar un traje de baño posterior a la transferencia grasa ⁽²¹⁾.

La reconstrucción tardía posterior a mastectomía seguida de irradiación de la pared torácica es una situación desafiante para el cirujano reconstructor y/o cirujano mastólogo. La reconstrucción mamaria con implante posterior a radioterapia involucra un alto riesgo de fracaso, complicaciones y pobre resultado estético porque la exposición a radiación induce modificaciones perjudiciales del tejido subcutáneo y la piel ⁽¹¹⁾. Estudios clínicos y experimentales han demostrado que transferir tejido adiposo en un área irradiada mejora la calidad de la piel ^(11,22). Recientemente Sarfati y col., publicaron con un seguimiento promedio de 17 meses, en donde se realizó *lipofilling* en pacientes posterior a irradiación de la pared torácica más del 80 % de los resultados fueron juzgados como bien y

muy bien tanto por los pacientes como por el equipo quirúrgico ⁽¹¹⁾.

Con respecto a la seguridad oncológica al utilizar transferencia grasa hay mucho que investigar. Petit y col., publicaron un incremento en el riesgo de recurrencia en pacientes con diagnóstico previo de LIN/DIN en los cuales se realizó un procedimiento de *lipofilling*, pero solo en uno de estos pacientes pertenecía al grupo de tratamiento preservador ^(13,23). Estos resultados provocaron la realización de un estudio de cohorte con 56 pacientes con diagnóstico de LIN/DIN. Dicho estudio demostró una incidencia acumulada a 5 años de eventos locales de 18 % y 3 % (*lipofilling* vs. grupo control, $P=0,02$) ⁽²⁴⁾. Hasta esta fecha no hay estudio aleatorizado sobre este tema y se necesitan estudios con mayores seguimientos.

En conclusión hay beneficios sustanciales que derivan del uso del *lipofilling* como mejoría de la forma y suavidad de la mama, de la piel irradiada (tanto posterior a mastectomía como en tratamiento preservador), aumento en el grado de satisfacción cosmética posterior a tratamiento preservador, incremento del grosor de la piel previo a una reconstrucción tardía y mejoría en la calidad de vida.

Debido a la evidencia actual sobre la seguridad oncológica, esta técnica debe ser realizada bajo rigurosos protocolos prospectivos y posteriores a una meticulosa discusión multidisciplinaria de cada caso, para de esta manera ofrecerles a nuestras pacientes una técnica que realmente mejora los resultados de nuestra práctica quirúrgica pero que aun falta mucho por ser estudiado.

REFERENCIAS

1. Shiffman M. Autologous fat transplantation. Nueva York (NY): Marcel Dekker; 2001.p.1.
2. ELFadl D, Garimella V, Mahapatra TK, McManus PL, Drew PJ. Lipomodelling of the breast: A review. Breast (Edinburgh, Scotland), 2010;19(3): 202-209.

3. Illouz YG. The fat cell graft: A new technique to fill depressions. *Plast Reconstr Surg.* 1986;78(1):122-123.
4. Illouz YG, Sterodimas A. Autologous fat transplantation to the breast: A personal technique with 25 years of experience. *Aesthetic Plast Surg.* 2009;33(5):706-715.
5. Delay E, Gosset J, Toussoun G, Delaporte T, Delbaere M. Efficacy of lipomodelling for the management of sequelae of breast cancer conservative treatment. *Ann Chir Plast Esthet.* 2008;53(2):153-168.
6. Coleman SR, Saboeiro AP. Fat grafting to the breast revisited: Safety and efficacy. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(3):775-785.
7. Gutowski KA; ASPS Fat Graft Task Force. Current applications and safety of autologous fat grafts: A report of the ASPS Fat Graft Task Force. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124(1):272-280.
8. Ihrai T, Clough KB, Nos C, Sarfati I. The fat trap: A simple method for harvesting large amounts of adipose tissue during liposuction. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(4):206e
9. Amar O, Bruant-Rodier C, Lehmann S, Bollecker V, Wilk A. Fat tissue transplant: Restoration of the mammary volume after conservative treatment of breast cancers, clinical and radiological considerations. *Ann Chir Plast Esthet.* 2008;53(2):169-177.
10. Lohsiriwat V, Curigliano G, Rietjens M, Goldhirsch A, Petit JY. Autologous fat transplantation in patients with breast cancer: "Silencing" or "fueling" cancer recurrence? *Breast.* 2011;20(4):351-357.
11. Sarfati I, Ihrai T, Kaufman G, Nos C, Clough KB. Adipose-tissue grafting to the post-mastectomy irradiated chest wall: Preparing the ground for implant reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64(9):1161-1116.
12. Enajat M, Smit JM, Rozen WM, Hartman EH, Liss A, Kildal M, et al. Aesthetic refinements and reoperative procedures following 370 consecutive DIEP and SIEA flap breast reconstructions. *Aesthetic Plast Surg.* 2010;34(3):306-312.
13. Petit JV, Lohsiriwat KB, Clough IM, Sarfati T, Ihrai M, Rietjens P, et al. The oncologic outcome and immediate surgical complications of lipofilling in breast cancer patients: A multicenter study--Milan-Paris-Lyon experience of 646 lipofilling procedures. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128 (2):341-346.
14. Gosset J, Guerin N, Toussoun G, Delaporte T, Delay E. Radiological evaluation after lipo-modelling for correction of breast conservative treatment sequelae. *Ann Chir Plast Esthet.* 2008;53(2):178-189.
15. Veber M, Tourasse C, Toussoun G, Moutran M, Mojallal A, Delay E. Radiographic findings after breast augmentation by autologous fat transfer. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(3):1289-1299.
16. Spear SL, Jespersen MR. Breast implants: Saline or silicone? *Aesthet Surg J.* 2010;30(4):557-570.
17. American Society of Plastic Surgeon. 2012. Post-Mastectomy Fat Graft/ Fat Transfer ASPS Guiding Principles. Disponible en: URL: <http://www.plasticsurgery.org/Documents/medical-professionals/health-policy/guiding-principles/2012Post-MastectomyFatGraftFatTransferASPSGuidingPrinciples.pdf>.
18. Cigna E, Ribuffo D, Sorvillo V, Atzeni M, Piperno A, Calò PG, et al. Secondary lipofilling after breast reconstruction with implants. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(12):1729-1734.
19. Delay E, Gounot N, Bouillot A, Zlatoff P, Rivoire M. Autologous latissimus breast reconstruction: A 3-year clinical experience with 100 patients. *Plast Reconstr Surg.* 1998;105(5):1461-1478.
20. Clough KB, Louis-Sylvestre C, Fitoussi A, Couturaud B, Nos C. Donor site sequelae after autologous breast reconstruction with an extended latissimus dorsi flap. *Plast Reconstr Surg.* 2002;109(6):1904-1911.
21. Le Brun JF, Dejode M, Campion L, Jaffré I, Bordes V, Classe JM, et al. Quality of life after lipomodelling: Retrospective studies about 42 patients. *Ann Chir Plast Esthet.* 2013;58(3):222-227.
22. Rigotti G, Marchi A, Micciolo R, Baroni G. Autologous fat grafting in breast cancer patients. *Breast.* 2012;21(5):690.
23. Petit JY, Botteri E, Lohsiriwat V, Rietjens M, De Lorenzi F, Garusi C, et al. Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2012;23(3):582-588.
24. Petit JY, Rietjens M, Botteri E, Rotmensz N, Bertolini F, Curigliano G, et al. Evaluation of fat grafting safety in patients with intraepithelial neoplastic: A matched-cohort study. *Ann Oncol.* 2013;24(6):1479-1484.

NOTICIAS

PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. Genitourinary Cancer Symposium 2014. Del 30 de enero al 01 de febrero 2014. San Francisco, California, EE.UU. Mayor información: www.gucasym.org.
2. Gastrointestinal Cancer Symposium 2014. Del 16 de enero al 18 de enero 2014. Moscone Center, San Francisco, EE.UU. Mayor información: www.gicasym.org
3. The National Breast Cancer Conference uniquely focused on coordinated, interdisciplinary care. Del 20 de febrero al 22 de febrero 2014. Mandarin Oriental Washington, DC, EE.UU. Mayor información: <http://www.bc3conference.com>.
4. 11st "Annual conference for the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumor disease" de la European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). Centro de Convenciones Internacional de Barcelona (CCIB). Del 05 de marzo al 07 de marzo 2014. Mayor información: www.enets.org
5. XXX Congreso Venezolano de Obstetricia y Ginecología. Del 17 al 21 de marzo de 2014. Valencia, Estado Carabobo. Mayor información: <http://www.sogvzla.org/sogvzlawebold/ascindex.php>
6. American Association for Cancer Research (AACR) 105^o Congreso anual. Del 05 de abril al 09 de abril 2014. San Diego, California. EE.UU. Mayor información: www.aacr.org
7. VIII Conferencia de Mastología Ceclines. Del 09 al 10 de mayo 2014. Caracas, Hotel Eurobuilding & Suites. Mayor información: www.ceclines.com.
8. 50^a Reunión anual de la "American Society of Clinical Oncology" (50th ASCO Annual Meeting). Del 30 de mayo al 03 de junio 2014. Chicago, EE.UU. Mayor información: www.asco.org.
9. XVI Congreso Venezolano de Oncología. Del 07 de octubre al 10 de octubre de 2014. Hotel Eurobuilding & Suites. Caracas, Venezuela. Mayor información: svoncologia@gmail.com. Tel: +58212-9798635. www.oncologia.org.ve.