



Revista Venezolana de  
**Oncología**

Organo Divulgativo Oficial de la  
Sociedad Venezolana de Oncología

Depósito legal: ppi 201402DC4448

ISSN:2343-6239

Vol. 27, No. 1

Enero - Marzo 2015

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

Discurso Toma de Posesión. Álvaro Gómez R. 1

### ARTÍCULOS ORIGINALES

Primera experiencia Latinoamericana en reconstrucción con colgajo perforado en isla en cáncer de mama. Aref Ayaach, Rafael Delgado Morales, Efrén Bolívar Abreu, Alí Godoy, Gabriel Pérez, Luis Galvis. 3

Radioterapia y quimioterapia preoperatoria en cáncer de recto. María Consuelo Figueroa R, José B Briceño L, Dania L Puerta R, Wendy Del Valle Hurtado M, Néstor O Sánchez Ch, Antonio Ivo Rodríguez G, Pedro J Castillo R. 11

Evaluación de la infección por virus de papiloma humano en pacientes con cáncer de mama. Andreína Fernandes, Adriana Pesci-Feltri, Isabel García Fleury, Vincent Guida, José Manuel Salazar, Caryna Rodríguez, Elías Kasr, Ricardo Blanch, María Correnti. 22

Radioterapia intra-operatoria (*Intrabeam*) técnica de aplicación. Experiencia en la Unidad de Mastología Clínica Leopoldo Aguerrevere. Ricardo Paredes H, Gerardo Hernández M, Alecia Cosson, Claudia González C, Juan Hernández R, Ivo Rodríguez 30

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Importancia de la pesquisa del cáncer de mama en mujeres mayores de 65 años. Álvaro Gómez Rodríguez, Jesús Lastra, María José Espinoza, Juan Rodríguez, Yazmin Velásquez, José Muñoz, Josepmilly Peña, Leider Campos. 37

### CASOS CLÍNICOS

Melanoma de clítoris localización poco frecuente. Caso clínico revisión de la literatura. María Foo, Loretta Di Giampietro, Sunnangela Escalona, Carmen López, Carlos De Pace, Francisco Medina. 41

Condrosarcoma mesenquimático extra-esquelético de región cervical. Anyelin Fernández, Wilfredo Perfetti, Ramón Tellez, Juan Scarton, Daniel Verdecchia, Pedro Sarmiento, Eduardo Gubaira, Eddy V. Mora 47

### COMUNICACIONES BREVES

Variante de laringectomía parcial en un condrosarcoma de bajo grado. José Francisco Mata, Raúl León, Richard Noda, Marie Laure García, Guillermo Velázquez 53

### DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

Carcinogénesis química de vejiga urinaria en roedores de laboratorio como modelo experimental Antonieta Alvarado, Regina Arantes-Rodrigues, Carmen Vasconcelos-Nóbrega, Rui Gil Da Costa, Maria Rosário Pinto-Leite, Ana Isabel Faustino-Rocha, Paula Alexandra Oliveira. 57

### NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 64

Instrucciones generales para los autores V



## SUMMARY

### EDITORIAL

Speech taking of possession. Alvaro Gomez R. 1

### ORIGINAL ARTICLES

First Latin American experience in reconstruction flap drilled on island in breast cancer. Aref Ayaach, Rafael Delgado Morales, Efen Bolivar Abreu, Ali Godoy, Gabriel Perez, Luis Galvis. 3

Preoperative radiation therapy and chemotherapy on rectal cancer. Maria Consuelo Figueroa R, Jose B Briceño L, Dania L Puerta R, Wendy Del Valle Hurtado M, Nestor O Sanchez Ch, Antonio Ivo Rodriguez G, Pedro J Castillo R. 11

Evaluation of virus infection of human papillomavirus in patients with breast cancer. Andreina Fernandes, Adriana Pesci-Feltri, Isabel Garcia Fleury, Vincent Guida, Jose Manuel Salazar, Caryna Rodriguez, Elias Kasr, Ricardo Blanch, Maria Correnti. 22

Intraoperative radiation therapy (Intrabeam) application technique. Experience in the Clinic Leopoldo Aguerrevere Mastology Unit. Ricardo Paredes H, Gerardo Hernandez M, Alecia Cosson, Claudia Gonzalez C, Juan Hernandez R, Ivo Rodriguez. 30

### REVIEW ARTICLES

Importance of the research of the breast cancer in women older than 65 year. Alvaro Gomez Rodriguez, Jesus Lastra, Maria Jose Espinoza, Juan Rodriguez, Yazmin Velasquez, Jose Muñoz, Josepmilly Peña, Leider Campos. 37

### CLINICAL CASES

Clitoris melanoma less frequent localization. Clinical case and review of literature. Maria Foo, Loretta Di Giampietro, Sunnangela Escalona, Carmen Lopez, Carlos De Pace, Francisco Medina. 41

Mesenchymal condrosarcoma extra-skeletal of cervical region. Anyelin Fernandez, Wilfredo Perfetti, Ramon Tellez, Juan Scarton, Daniel Verdecchia, Pedro Sarmiento, Eduardo Gubaira, Eddy V. Mora. 47

### BRIEF COMUNICATIONS

Variant of partial laryngectomy in a low grade chondrosarcoma. Jose Francisco Mata, Raul Leon, Richard Noda, Marie Laure Garcia, Guillermo Velazquez. 53

### INTEREST IN ONCOLOGY

Chemical carcinogenesis of urinary bladder in laboratory rodents as experimental model. Antonieta Alvarado, Regina Arantes-Rodrigues, Carmen Vasconcelos-Nobrega, Rui Gil Da Costa, Maria Rosario Pinto-Leite, Ana Isabel Faustino-Rocha, Paula Alexandra Oliveira 57

### NEWS

Next National and International events. 64

General instruction for authors. V

# Revista Venezolana de Oncología



VOI. 27

ENERO - MARZO 2015

Nº 1

## EDITORIA

Dra. Ingrid Nass de Ledo

## COMITÉ EDITORIAL:

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

## EDICIÓN Y PUBLICIDAD:

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

## DISTRIBUCIÓN:

Sociedad Venezolana de Oncología

## DEPÓSITO LEGAL:

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

## ISSN:

0798-0582  
2343-6239

## ÍNDICES:

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

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

## SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

### JUNTA DIRECTIVA 2014 - 2016

#### PRESIDENTE:

Dr. Álvaro Gómez Rodríguez

#### VICEPRESIDENTE:

Dr. Gustavo Gotera González

#### SECRETARIA:

Dra. Carmen Umbría Rondón

#### DIRECTORA DE PUBLICACIONES:

Dra. María Teresa Coutinho De Sousa

#### DIRECTORA DE FINANZAS:

Dra. Doris Barboza Dávila

#### DIRECTORA DE EDUCACIÓN:

Dra. Aisa Manzo Porras

### DIRECTOR DE RELACIONES INSTITUCIONALES

Dr. Alirio Mijares Briñez

### DIRECCIÓN:

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

### SITIO WEB:

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

## ESTRUCTURA DE LA REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

---

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

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

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

## INSTRUCCIONES GENERALES PARA LOS AUTORES

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

### NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El ordenamiento general de los manuscritos debe ser el siguiente:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Artículos en revistas:**

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

**Libros y monografías:**

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

**Capítulo de un libro:**

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

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

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

---

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

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

Envíe sus manuscritos a la siguiente dirección:

Revista Venezolana de Oncología

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

Av. José María Vargas, Santa Fe Norte,

Caracas 1080, Venezuela.

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

## DISCURSO TOMA DE POSESIÓN

ÁLVARO GÓMEZ RODRÍGUEZ

*PRESIDENTE SVO 2014-2016*

Estimados Expresidentes de la SVO  
Estimados Presidentes de otras Sociedades Científicas y Fundaciones  
Estimados miembros de la SVO, Capítulos y Secciones de la SVO  
Estimados amigos de la Industria Farmacéutica  
Estimados compañeros de Junta Directiva

En pocos más de 60 años la Sociedad Venezolana de Oncología se ha consolidado como un grupo de especialistas dedicados al estudio investigación, diagnóstico y tratamiento del cáncer tanto a nivel nacional como internacional, lo cual ha sido y es modelo en todos los sentidos para otras sociedades científicas, así como, para instituciones de salud públicas y privadas, por ello será un honor presidirla en los próximos dos años, acompañado en la Junta Directiva de un grupo de especialistas comprometidos a mantener los principios y objetivos establecidos en los estatutos de nuestra sociedad .

Esta sociedad tiene la particularidad de crecerse en tiempos de crisis, por eso nuestras palabras de agradecimiento para todos los presidentes y sus Juntas Directivas que han logrado llevar a buen término todos los compromisos que se han planteado y en especial los relacionados con la parte académica, apoyados por los comités científicos, Capítulos Nacionales y Secciones

de la Sociedad.

La Sociedad Venezolana de Oncología tiene una elevada solvencia moral, todo ello gracias al compromiso que sus miembros y especialistas mantienen con la población venezolana, lo que la convierte en una importante reserva de valores morales de todos los venezolanos.

Nuestro compromiso es seguir manteniendo en alto el nivel académico, científico, tecnológico, y de formación del especialista en oncología, pensamos que hay una necesidad de insistir en la oncología como materia de pregrado en las universidades venezolanas, en una formación y educación básica en oncología para el médico egresado de las escuelas de medicina; debemos revisar los posgrados de las diferentes ramas de la oncología, mejorarlos y actualizarlos, y si hay que sumar lo haremos, sin perder ni ceder espacios, manteniendo la integridad de la Sociedad, y evitando importar formas de diagnóstico y tratamiento del cáncer de otras latitudes, que ya han sido superadas por la oncología venezolana.

La Sociedad Venezolana de Oncología es una entidad con un altísimo compromiso científico, pero que no está alejada de las situaciones de crisis que vive la salud en Venezuela, en especial lo que concierne al paciente con cáncer, por ello, los miembros de la SVO conocedores de su rol social, siempre están dispuestos a opinar, trabajar y a colaborar con las autoridades para mejorar el

nivel de la salud oncológica en Venezuela, por eso les pido que la apatía y el conformismo no formen parte de su práctica diaria en los hospitales públicos o privados donde se desempeñan en la oncología, aun en las situaciones de escasez, falta de insumos que vivimos, los retrasos en los tratamientos y la dificultad para realizar estudios, entre otras situaciones que padecen nuestros pacientes los cuales han depositado en nosotros sus esperanzas de vida.

No quiero terminar estas palabras sin darle las gracias a todos nuestros maestros, somos la expresión y la suma de todas esas enseñanzas, a unos los conocimos en nuestros posgrados de cirugía general, medicina interna, luego en los posgrados de oncología, de ellos aprendimos su respeto por el paciente, su criterio clínico, lo osado de sus diagnósticos, lo atrevido de sus tratamientos, pero siempre teniendo como norte el trabajo en equipo, sin egos, sin individualidades y como dice la Dra. Ingrid Nass “somos y seremos en estos primeros sesenta años una Sociedad con base y visión de futuro”.

Muchas gracias

## PRIMERA EXPERIENCIA LATINOAMERICANA EN RECONSTRUCCIÓN CON COLGAJO PERFORADO EN ISLA EN CÁNCER DE MAMA

AREF AYAACH, RAFAEL DELGADO MORALES, EFRÉN BOLÍVAR ABREU, ALÍ GODOY, GABRIEL PÉREZ, LUIS GALVIS.

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. LUIS RAZETTI", CARACAS, VENEZUELA.

TRABAJO GANADOR PREMIO DR. GUSTAVO ROJAS MARTÍNEZ. 2014

### RESUMEN

**OBJETIVO:** Analizar los datos obtenidos de la primera experiencia Latinoamericana en reconstrucción con colgajo perforado en isla tipo piedra clave (del inglés "keystone"). **MÉTODO:** Experiencia prospectiva se evalúa los datos de las pacientes con cáncer de mama sometidas a reconstrucción posterior a mastectomía con colgajo perforado en isla tipo *keystone*. **RESULTADOS:** Hemos llevado a cabo 5 casos de reconstrucción con colgajo en isla tipo *keystone*, la edad promedio fue de 46,6 años, todos los pacientes estudiados presentaron cáncer de mama localmente avanzado. El diagnóstico fue en 3 pacientes de recaída locorregional, dos posterior a mastectomía radical modificada tipo Madden y una luego de una mastectomía parcial oncológica más disección axilar; en el resto de los pacientes (2) existió progresión de enfermedad durante la quimioterapia neoadyuvante. El tipo histológico en el 100 % de los casos fue carcinoma ductal infiltrante. El perfil de inmunohistoquímica reportado en 4/5 casos fue receptores de estrógeno y progesterona positivos y 1/5 casos fue He2/neu positivo. La evolución posoperatoria en tres de los pacientes fue sin complicaciones y en los otros dos pacientes se presentaron complicaciones locales menores. **CONCLUSIONES:** Este estudio representa la primera experiencia latinoamericana en reconstrucción con colgajo perforado en isla tipo *keystone* en cáncer de mama, obteniendo buenos resultados quirúrgicos y convirtiéndose en una herramienta adicional de reconstrucción.

**PALABRAS CLAVE:** Colgajo, perforado, isla, tipo, *keystone*, cáncer, mama, reconstrucción mamaria, mastectomía.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** In this work we analyze the data obtained from the first Latin American experience in the surgical procedure called: keystone perforated island flap reconstruction. **METHOD:** This work is a prospective experience in which data from patients with breast cancer undergoing her reconstruction after mastectomy with the keystone perforated island flap, they are evaluated. **RESULTS:** We conducted 5 cases of flap reconstruction in the keystone island type, the average age of the patients was 46.6 years, and all of the patients studied had locally advanced breast cancer diagnostic. The diagnosis was in 3 patient's locoregional relapse present in two after the modified radical mastectomy Madden type, and one patient presented cancer after partial mastectomy plus axillary dissection; the remaining patients (2) there were disease progression during the neoadjuvant chemotherapy. The histological types in the 100 % of the cases were infiltrating ductal carcinoma. The immunohistochemical profile reported in 4/5 cases were estrogen receptor positive and progesterone and fifth cases were positive the He2/neu. The postoperative course in the 3 patients was uneventful and the other two patient's minor local complications occurred. **CONCLUSIONS:** We conclude that this study represents the first Latin American experience in reconstruction perforated type keystone island flap in breast cancer, obtaining good surgical results and becoming an additional tool for reconstruction.

**KEY WORDS:** Flap, perforated, island, type, keystone, breast, cancer, breast reconstruction, mastectomy.

---

Recibido: 01/08/2014 Revisado: 30/09/2014

Aceptado para publicación: 15/11/2014

Correspondencia: Dr. Rafael Delgado Morales. Instituto

---

de Oncología "Dr. Luis Razetti". Calle Real de Cotiza, San José, Caracas. E-mail: drrafaeldelgado@hotmail.com.

---

## INTRODUCCIÓN

**E**l cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia en el sexo femenino a nivel mundial, solamente en EE.UU para el 2013 se diagnosticaron 234 580 nuevos casos <sup>(1)</sup>. Aunque este tipo de cáncer está considerado como una enfermedad del mundo desarrollado, el 69 % de las defunciones ocurren en países en desarrollo según cifras de la OMS. En Venezuela para el 2011 se registró una cifra de 1 942 defunciones, colocándose como la primera causa de muerte por cáncer en mujeres venezolanas <sup>(2)</sup>.

Actualmente en países con buenos programas de pesquisa en cáncer de mama la mayoría de los pacientes diagnosticados se encuentra en estadios precoces. En el Instituto de Oncología “Dr. Luis Razetti” (IOLR) la mayoría de las pacientes diagnosticadas presenta enfermedad localmente avanzada <sup>(3)</sup>.

Desde que se introdujo en 1982 por primera vez la técnica de la reconstrucción con colgajo miocutáneo de músculo recto abdominal, se han descrito muchas otras opciones entre las que se incluyen el uso de expansores más prótesis, colgajos dermograsos, miocutáneos e injertos libres <sup>(4-6)</sup>.

Es importante la individualización del tratamiento en cada paciente y ofrecer si es necesario un procedimiento reconstructivo que permita una buena y rápida curación con buenos resultados estéticos, mínima morbilidad y que no retrase el tratamiento adyuvante. Existe un subgrupo de pacientes con enfermedad localmente avanzada o recaídas locorregionales voluminosas en donde la finalidad de la reconstrucción es cubrir un gran defecto cutáneo posterior al tratamiento quirúrgico.

Un colgajo de perforantes es aquel cuyo

aporte sanguíneo está dado por vasos perforantes, es decir, vasos que pasan a través de tejidos profundos (principalmente músculo), antes de perforar la fascia para irrigar la piel. Los colgajos de perforantes se han constituido en el escalón reconstructivo de mayor refinamiento quirúrgico por sus beneficios al dejar mínima morbilidad en las áreas donantes <sup>(7)</sup>.

Una gran variedad de términos confusos y controversiales se encuentran en la literatura con respecto a los colgajos perforantes. El primer consenso sobre este tipo de colgajo se logró en 2001 en Gent, Bélgica durante el V Curso Internacional de Colgajos Perforantes, donde se definió que los colgajos son nombrados según su vaso fuente y el sufijo AP y la abreviación del músculo de la perforante: colgajo *DIEAP-ra* (*DIE: Deep inferior epigastric, AP: arteryperforator, ra: Rectusabdominis*)<sup>(8)</sup>.

El colgajo perforado en isla de *keystone*, puede adaptarse en la reconstrucción de pequeños y grandes defectos fasciocutáneos en todas las partes del cuerpo, desde áreas de cabeza y cuello hasta las extremidades, incluyendo defectos de pared torácica y región mamaria <sup>(9)</sup>.

El colgajo perforado en isla fue descrito por primera vez por Behan en 2003, como un diseño curvilíneo trapezoidal de piel adyacente al defecto, que cubre un defecto cutáneo, acoplado el sitio donante al receptor en la forma de una llave con una cerradura, con 2 colgajo V-Y de cada lado; la vascularización del mismo es suministrado por ramas perforantes de la región. Behan y col., recomienda el diseño del colgajo dentro del área del dermatoma que incluye los vasos superficiales y profundos en el colgajo, con una relación entre el ancho del defecto cutáneo y el ancho del colgajo de 1 x1 <sup>(10,11)</sup>.

El colgajo perforado en isla es útil en la reconstrucción de pacientes con cáncer de mama, en los casos donde se necesita cubrir grandes defectos cutáneos con piel vascularizada, con rápida cicatrización, mínima morbilidad,

facilitando el uso de terapias adyuvantes posteriores, permitiendo conservar los músculos dorsal ancho y recto abdominal para subsecuentes reconstrucciones. Además de tener un diseño práctico, no existe la necesidad de identificación de pedículos vasculares en su base como en otros colgajos <sup>(12)</sup>.

El colgajo de *keystone* puede clasificarse como: tipo I cuando el margen lateral de la fascia profunda se mantiene intacta, tipo II si la fascia lateral se divide para un mejor avance del colgajo, IIa sitio donante da cierre primario y IIb sitio donante se cierra con injerto piel y tipo III con defecto más grande en las cuales se oponen 2 colgajos de *keystone* <sup>(13)</sup>.

El uso de colgajo perforados en la reconstrucción mamaria posterior a mastectomía, se ha descrito en la literatura principalmente

con el uso de los colgajo perforados de arteria epigástrica inferior profunda *DIEP* y algunos casos de perforados de arteria glútea superior *SGAP* <sup>(14,15)</sup>. Existe poca literatura reportada sobre el uso del colgajo perforado en isla tipo *keystone*, en reconstrucciones posterior a cirugías en cáncer de mama, encontrando solo reportes de casos aislados <sup>(12)</sup>. De hecho, no hemos encontrado antecedentes al respecto en Latinoamérica publicados en la literatura médica. La experiencia se base en revisiones donde se incluyen el principio del colgajo *keystone* en diferentes regiones del cuerpo (Cuadro 1).

El objetivo de este estudio es analizar los datos obtenido con la primera experiencia prospectiva venezolana y latinoamericana en la reconstrucción con colgajo perforado en isla tipo *keystone* posterior a mastectomía.

Cuadro 1. Estudios previos referentes al colgajo perforado en isla keystone.

Año	Autor	Promedio de edad	Número de casos	Etiología del defecto	Región de la muestra
2003	Behan FC <sup>(10)</sup>	más de 50 años	300	No mencionada, posiblemente Ca de piel y trauma.	Australia
2003	IT Jackson <sup>(16)</sup>	35 años	55	No mencionada, posiblemente ca de piel y trauma	India
2006	Behan FC <sup>(11)</sup>	74 años	9	Recaída de pacientes con cáncer pos-radiación	Australia
2007	Pelissier P <sup>(13)</sup>	52 años	12	Cáncer y trauma	Francia y Australia
2008	Moncrieff M <sup>(17)</sup>	No mencionado	176	Melanoma	Australia
2010	Moncrieff M <sup>(18)</sup>	No mencionado	No mencionado	Cáncer	Australia
2010	Behan FC <sup>(12)</sup>	No mencionado	No mencionado	Cáncer avanzado	Australia
2011	Kouri <sup>(19)</sup>	80 años	8	Cáncer avanzado	EE.UU
2013	Bhat SP <sup>(20)</sup>	35 años	55	Cáncer y trauma	India

## MÉTODO

Se evaluaron los datos de las pacientes con cáncer de mama sometidas a reconstrucción posterior a mastectomía con colgajo perforado en isla tipo keystone en el Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti".

En el estudio se evaluaron de forma prospectiva los datos de los pacientes y complicaciones propias del procedimiento.

## RESULTADOS

Hemos llevado a cabo 5 casos de reconstrucción con colgajo en isla tipo *keystone*, tres posterior a mastectomía radical modificada tipo Madden (MRMM) y dos en pacientes con recaídas localregional para cierre del defecto cutáneo luego resecciones locales amplias; el primer caso realizado fue en marzo de 2013.

La edad de los pacientes osciló entre los 38 y 63 años de edad, con una edad promedio de 46,6 años. Todos los pacientes estudiados presentaron cáncer de mama localmente avanzado, y un estadio (St) inicial según la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* en 3 pacientes IIIB, uno IIIC y otro IIIA (Cuadro 2).

En lo referente del diagnóstico al momento de la reconstrucción, se observó que 3 pacientes presentaron recaída localregional, dos posterior a MRMM y uno luego de una mastectomía parcial oncológica más disección axilar; en el resto de los pacientes (2) existió progresión de enfermedad durante la quimioterapia (Qt) neoadyuvante. En forma similar en todo el grupo reconstruido se observó enfermedad voluminosa donde era imposible realizar la resección quirúrgica con cierre primario del defecto cutáneo.

El tipo histológico en el 100 % de los casos fue carcinoma ductal infiltrante, y el grado histológico combinado de Nottingham en 3

pacientes fue G3 y resto fue G2. El perfil de inmunohistoquímica (IHQ) reportado en 4/5 casos fue receptores de estrógeno y progesterona positivos y 1/5 casos fue Her2/neu positivo. Cuando clasificamos los pacientes según el fenotipo molecular, dos de ellos son Luminal A, uno Luminal B Her2 negativo, otro es Luminal B Her2 positivo y uno fue triple negativo.

La evolución posoperatoria en 3 de los pacientes fue sin complicaciones (Figura 1 y 2) y en los otros dos pacientes se presentaron complicaciones locales (Figura 3). Sin embargo, estas complicaciones fueron tratadas y solucionadas con tratamiento médico.

## DISCUSIÓN

En el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama la cirugía reconstructiva constituye una herramienta de gran importancia, logrando grandes beneficios tanto estéticos y psicológicos con óptimos resultados oncológicos; esta conducta es aceptada ampliamente a nivel mundial<sup>(20,21)</sup>. En nuestro centro se han realizado estudios sobre reconstrucción mamaria posterior a mastectomía, con una tasa de complicaciones similar a otros centros especializados y se ha determinado que la radioterapia como tratamiento adyuvante se asociaba a un mayor número de complicaciones, sobre todo en pacientes con reconstrucción inmediata, recomendando diferir dicho procedimiento en pacientes con indicación de terapia radiante posterior a la cirugía<sup>(22,23)</sup>.

Desde que fue descrita la técnica de colgajo perforado en isla *keystone* por Behan en el 2003, su principio ha sido aplicado en diferentes regiones anatómicas por defectos cutáneos de causas diversas, sin embargo, las publicaciones han sido pocas, y consiste en series de casos de instituciones aisladas donde se agrupan pacientes con características heterogéneas (Cuadro 1). En Latinoamérica existen pocas publicaciones

Cuadro 2.- Características clínico-patológicas y tipo de complicaciones de pacientes reconstruidos.

Pacientes	Edad	Diagnóstico	pTNM Inicial	Tipo y grado histológico	IHQ			Ki67 %	Complicaciones
					RE	RP	Her2		
1	41	Ca de mama St IIIA D, tta hace 2 años con progresión de enfermedad locorregional pos MRMM	T3 N1a M0	Ca ductal infiltrante G2	+	+	-	15	Sin complicaciones Figura 1
2	63	Ca de mama St IIIC izq, ttda hace 6 meses con progresión de enfermedad locorregional pos MRMM	T4b N3a M1	Ca ductal infiltrante G2	+	+	+++	45	Sin complicaciones Figura 2
3	49	Ca de mama St IIIB izq, con progresión de enfermedad durante Qt Neoadyuvante	T4b N2a M0	Ca ductal infiltrante G3	-	-	-	10	Sin complicaciones
4	42	Ca de mama St IIIB D, con progresión de enfermedad durante Qt Neoadyuvante	T4b N2a M0	Ca ductal infiltrante G3	+	+	-	16	Área de epidermólisis menor a 2 cm en periferia del colgajo Figura 3
5	38	Ca de mama St IIIB Izq ttda hace 3 años con progresión de enfermedad locorregional pos MPO + DA	T4b N1a M0	Ca ductal infiltrante G3	+	+	-	40	Área de epidermólisis de 3 cm en periferia de colgajo más infección del sitio operatorio

ttda: tratada. MRMM: mastectomía radical modificada tipo Madden. MPO+DA: mastectomía parcial oncológica más disección axilar

sobre este tipo de colgajo, limitándose a reconstrucciones en miembros inferiores, sin registros de estudios en reconstrucción posteriora

mastectomía en pacientes con cáncer de mama<sup>(24)</sup>. En nuestro estudio llevamos a cabo 5 casos de reconstrucción con colgajo en isla tipo



Figura 1. Paciente con antecedente MRMM derecha, tumor de 6 cm x 5 cm en colgajo superior, se realizó resección local amplia más colgajo perforado en isla *keystone* tipo I.



Figura 2. Paciente con antecedente MRMM izquierda, tumor que se extiende en toda la cicatriz posoperatoria y hacia el colgajo superior con un área de 12 cm x 8 cm. Se realizó resección local amplia más colgajo perforado en isla *keystone* tipo I.

*keystone*, tres posterior a mastectomía radical modificada tipo MRMM y dos en pacientes con recaídas locorregionales. Todos los pacientes presentaban enfermedad voluminosa en donde

era imposible realizar la resección quirúrgica con cierre primario del defecto, constituyendo este tipo de colgajo una herramienta adicional al momento de tratarlos.



Figura 3. Paciente con cáncer de mama D St IIIB con tumor de 8 cm x 5 cm en cuadrantes externos con progresión de enfermedad locorregional durante Qt neoadyuvante, se realizó MRMM más colgajo perforado en isla *keystone* tipo I. Complicada con área de epidermólisis.

De los 5 pacientes reconstruidos, tres de ellos no presentaron ningún tipo de complicaciones y su recuperación fue satisfactoria, en los dos restantes las complicaciones observadas fueron leves, áreas de epidermólisis que fueron tratadas de forma médica. Aunque es un grupo pequeño de pacientes observamos una tasa de complicaciones similares a otros reportes realizados en el IOLR, en donde la técnica reconstructiva era realizada con colgajos autólogos tipo miocutáneo de recto anterior del abdomen y dorsal ancho, en donde más del 90 % de los pacientes no presentaban enfermedad avanzada y la finalidad de la reconstrucción era con fines estéticos<sup>(23)</sup>.

Podemos concluir que este estudio representa la primera experiencia Latinoamericana en reconstrucción con colgajo perforado en isla tipo *keystone* en cáncer de mama obteniendo buenos resultados quirúrgicos, convirtiéndose en una herramienta adicional de reconstrucción en los casos donde se necesita cubrir grandes defectos cutáneos, con rápida cicatrización, mínima morbilidad, facilitando el uso de terapias adyuvantes y permitiendo conservar los músculos

dorsal ancho y recto abdominal para subsecuentes reconstrucciones.

## REFERENCIAS

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta GACS, 2012. Disponible en: URL: <http://www.cancer.org/research/cancerfactsfigure>.
2. Anuario de Mortalidad MPPS. 2011. Disponible en: URL: [www.mpps.gob.ve](http://www.mpps.gob.ve).
3. Carrero N, Betancourt L, Bergamo L, Pinto Y, Díaz F González C, et al. Perfil clínico patológico de los pacientes del servicio de patología mamaria. Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti". Rev Venez Oncol. 2008;20(3):186-191.
4. Hartampf CR, Scheflan M, Black PW. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. Plast Reconstr Surg. 1982;69(2):216-225.
5. Radovan C. Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. Plast Reconstr Surg. 1982;69(2):195-208.
6. Grotting JC, Beckenstein MS, Arkoulakis NS. The art and science of autologous breast reconstruction. Breast J. 2003;9(5):350-360.
7. Geddes C, Morris S, Neligan P. Perforator flaps:

- Evolution, classification, and applications. *Ann Plast Surg.* 2003;50(1):90-99.
8. Sinna R. Perforator flaps: History, controversies, physiology, anatomy, and use in reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2009;4:132e-145e.
  9. Pelissier P, Santoul M, Pinsolle V, Caroli V, Behan F. The keystone design perforator island flap. Part I. Anatomic study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60(8):883-887.
  10. Behan FC. The keystone design perforator island flap in reconstructive surgery. *ANZ J Surg.* 2003;73:112-120.
  11. Behan F, Sizeland A, Porcedu S, Somia N, Wilson J. Keystone island flap: An alternative reconstructive option to free flaps in irradiated tissue. *ANZ J Surg.* 2006;76:407-413.
  12. Behan F, Findlay M, Hean Lo Cheng. *The Keystone perforator island flap concept.* Nueva York: Churchill Livingstone Elsevier; 2012.
  13. Pelissier P, Gardet H, Santoul M, Pinsolle V, Behan F. The keystone design perforator island flap. Part II. Clinical applications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60(8):888-891.
  14. Allen RJ, Treece P. Deep epigastric perforator flap for breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 1994;32:32-38.
  15. Allen RJ, Tucker C Jr. Superior gluteal artery perforator free flap for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1995;95(7):1207-1212.
  16. Jackson IT. The keystone design perforator island flap in reconstructive surgery. *ANZ J Surg.* 2003;73(5):261.
  17. Moncrieff MD, Bowen F, Thompson JF, Saw RP, Shannon KF, Spillane AJ, et al. Keystone flap reconstruction of primary melanoma excision defect of the leg the end of de skin graft? *Ann Surg Oncol.* 2008;15(10):2867-2873.
  18. Kouri JS, Egeland BM, Daily SD, Harake MS, Kwon S, Neligan PC, et al. The keystone island flap: Use in large defects of the trunk and extremities in soft-tissue reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127:1212-1221.
  19. Bhat SP. Keystone flaps in colored skin: Flap technology for the masses. *Indian J Plast Surg.* 2013;46(1):36-47.
  20. Veronesi P, De Lorenzi F, Ballardini B, Magnoni F, Lissidini G, Cardarella P, et al. Immediate breast reconstruction after mastectomy. *Breast.* 2011;20 (Suppl 3):104-107.
  21. Murphy RX Jr, Wahhab S, Rovito PF, Harper G, Kimmel SR, Kleinman LC, et al. Impact of immediate breast reconstruction on the local recurrence of breast cancer after mastectomy. *Ann Plast Surg.* 2003;50(4):333-338.
  22. Pasquale, GLares H, González G, Verdes A, Hollebecq A, Saboin S, et al. Experiencia en reconstrucción mamaria posterior a la mastectomía Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti" 2000-2004. *Rev Venez Oncol.* 2006;18(2):98-102.
  23. Delgado R, Luces C, Bolívar E. Reconstrucción mamaria posterior a mastectomía. Auditoría de datos del IOLR. XII Congreso Venezolano de Mastología; 2013.
  24. Etchichury D, González A, Pistone M. Colgajo *keystone* una opción versátil luego de cirugía oncológica. 84 Congreso Argentino de Cirugía; 2013.

## RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA EN CÁNCER DE RECTO

MARÍA CONSUELO FIGUEROA R, JOSÉ B BRICEÑO L, DANIA L PUERTA R, WENDY DEL VALLE HURTADO M, NÉSTOR O SÁNCHEZ CH, ANTONIO IVO RODRÍGUEZ G, PEDRO J CASTILLO R

SERVICIO DE RADIOTERAPIA DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS CARACAS, VENEZUELA  
TRABAJO GANADOR PREMIO DR. FERNANDO RODRÍGUEZ MONTALVO. 2014.

### RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar la respuesta patológica completa en pacientes con adenocarcinoma de recto tratados mediante radioterapia y quimioterapia preoperatoria. **MÉTODO:** Se realizó una investigación retrospectiva y explicativa, evaluando la respuesta a la radioterapia y quimioterapia preoperatoria en pacientes con adenocarcinoma de recto, estadios I, II y III, durante los años 2006 al 2014. La muestra estuvo conformada por 46 pacientes. **RESULTADOS:** Se clasificaron en 4 grupos de respuesta patológica, obteniendo que un 52,17 % tuvo una respuesta completa (24 pacientes), respuesta moderada 15,21 % (7 pacientes), 6,53 % respuesta mínima (3 pacientes) y 26,09 % respuesta pobre (12 pacientes). **CONCLUSIONES:** En este estudio se evidenció que más del 50 % de los pacientes tratados con radioterapia y quimioterapia preoperatoria demostraron tener una respuesta patológica completa, pudiendo ello dar la posibilidad en un futuro, que los pacientes con adenocarcinoma de recto puedan ser tratados con este esquema de tratamiento y un grupo muy seleccionado de ellos entrar en un período de observación.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, recto, adenocarcinoma, tratamiento, preoperatorio, radioterapia, quimioterapia, respuesta.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** To determine complete pathological response in patients with rectal adenocarcinoma diagnostic treated with pre-surgical radiotherapy and chemotherapy. **METHOD:** A retrospective and explicative investigation was performed, in order to evaluate pathological response to pre-surgical radiotherapy and chemotherapy in the patient's with rectal adenocarcinoma classified how stage I, stage II and stage III, during the years 2006- 2014. The sample was represented by 46 patients. **RESULTS:** The patients were sub-classified in 4 groups according to their pathological response. 52.17 % showed complete response (24 patients), 15.21 % showed moderate response (7 patients), 6.53 % exhibit minimal response (3 patients) and 26.09 % showed poor response (12 patients). **CONCLUSIONS:** This study proves that more than 50 % of the patient treated with pre-surgical radiotherapy and chemotherapy showed complete a pathological response, raising the possibility for future patients with rectal adenocarcinoma to be treated with this treatment scheme and for a much selected group of these patients to enter and observation period.

**KEY WORDS:** Cancer, rectum, adenocarcinoma, treatment, pre-surgical, radiation therapy, chemotherapy, response.

---

Recibido: 12/10/2014 Revisado: 11/11/2014

Aceptado para publicación: 7/11/2014

Correspondencia: Dra. María C Figueroa. Hospital de

---

---

Clínicas Caracas, Servicio de Radioterapia. Av. Panteón  
con Alameda San Bernardino. Tel:+584141435531.

E-mail: mariaconsuelo29@hotmail.com.

---

## INTRODUCCIÓN

**E**l cáncer colorrectal es una de las neoplasias más comunes en Venezuela y lleva una carga significativa en la mortalidad y la morbilidad de nuestros pacientes, su incidencia para el año 2011 fue de 1 604 casos en hombres y 1 612 casos en mujeres. Se reportaron un total de 822 muertes en hombres y 812 en mujeres por cáncer de colon, recto y ano. Actualmente ocupa el cuarto lugar de las patologías oncológicas en nuestro país <sup>(1)</sup>. El tratamiento del cáncer de recto ha sufrido un cambio dramático en la última década. Hasta hace poco la cirugía se había mantenido como la modalidad de tratamiento primario, sin embargo, una proporción significativa de pacientes desarrollaron recurrencia local de la enfermedad tras la resección fue de (20 % a 50 %) <sup>(2)</sup>.

Aunque la terapia adyuvante pre y posoperatoria pueden ser eficaces, ha habido una importante tendencia reciente hacia un mayor uso de radioterapia neoadyuvante <sup>(2)</sup>.

Los pacientes con enfermedad temprana son tratados con cirugía teniendo un buen pronóstico, sin embargo, un número importante de pacientes son diagnosticados como una enfermedad locorregional avanzada. En dichos pacientes, el paradigma establecido de tratamiento en países occidentales es la radioterapia concurrente con quimioterapia neoadyuvante para mejorar el control local y aumentar las posibilidades de resección curativa. La cirugía después de la radio-quimioterapia concurrente se ofrece a todos los pacientes, a menos que no cumplan con los criterios para este esquema de tratamiento <sup>(3)</sup>.

Un número de ensayos clínicos han demostrado que casi el 30 % de los pacientes pueden tener una respuesta clínica completa después de la radio-quimio concurrencia preoperatoria. Esta se define como la ausencia de tumor residual clínicamente detectable. La cirugía curativa

posterior a tratamiento preoperatorio y el análisis de la muestra extraída, evidencian que en algunos de estos pacientes, se puede producir una respuesta patológica completa, en donde no hay evidencia de células tumorales <sup>(3)</sup>.

La cirugía curativa después de radio-quimio concurrencia preoperatoria es la norma de tratamiento en países occidentales. La cirugía del cáncer de recto puede estar asociada con una alta morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes de edad avanzada. Parece razonable preguntarse si la cirugía es realmente necesaria en aquellos pacientes que tienen una respuesta clínica completa a esta terapia preoperatoria <sup>(3)</sup>.

Teniendo presente estas observaciones, la utilización de radioquimioterapia preoperatoria, prolongan la supervivencia de los pacientes con cáncer de recto. Basados en las publicaciones sobre experiencias de otros investigadores en el empleo de esta terapia, se plantea en este trabajo el problema de determinar a través de la investigación, la respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de recto tratados mediante radioquimioterapia preoperatoria.

La utilización de radioquimioterapia preoperatoria se constituiría en un aporte muy útil no solo para el mejoramiento de la sobrevida de estos pacientes, sino como herramienta para estudios posteriores y de esta manera fomentar el uso de un enfoque preoperatorio radical en el tratamiento de esta enfermedad y para establecer las posibilidades de un tratamiento único de esta combinación obviando la cirugía en casos muy seleccionados.

## ANTECEDENTES

El estudio llamado “Adopción de la radioterapia preoperatoria del cáncer rectal 2000-2006: una vigilancia, epidemiología y resultados finales *patrones-of-care study*”, en cuyos autores Mak RH, y col.,<sup>(4)</sup> evaluaron el uso de la radioterapia preoperatoria después de la presentación de los resultados del estudio alemán y se examinó el impacto de los factores

tumorales y socio-demográficos en la aceptación de la radioterapia preoperatoria. En total, fueron sometidos 20 982 pacientes a resección quirúrgica con tumores T3-T4 y/o adenocarcinoma de recto con ganglios positivos diagnosticados entre 2000 y 2006. Se analizaron las tendencias en el uso preoperatorio de radioterapia antes y después de la publicación de los resultados del estudio alemán. También se realizó una regresión logística para identificar factores asociados con la recepción de la radioterapia preoperatoria. Entre los pacientes tratados con radioterapia, la proporción de pacientes tratados de forma preoperatoria aumentó de 33,3 % en 2000 al 63,8 % en 2006 después de ajustar por edad, género, etnia, estado civil, educación, el estadio tumoral, ganglionar, tamaño y grado del tumor. Hubo una asociación significativa entre el año después del diagnóstico y un aumento en el uso preoperatorio de radioterapia (*odds ratio* ajustado 1,26 / y aumento; intervalo de confianza 95 % 1,23 a 1,29). Cuando se compararon los años antes y después de la publicación del estudio alemán (2000-2003 vs. 2004-2006), los pacientes eran más propensos a recibir radioterapia preoperatoria que radioterapia posoperatoria en el año 2004-2006 (*odds ratio* ajustado 2,35; IC del 95 %, 2,13-2,59). En el análisis multivariado, los pacientes mayores, que eran mujeres y que residían en condados con niveles educativos más bajos habían disminuido significativamente las probabilidades de haber recibido radioterapia preoperatoria. Concluyeron que después de la publicación del estudio alemán de referencia, se había extendido una rápida adopción de la radioterapia preoperatoria para el cáncer rectal localmente avanzado, sin embargo, la radioterapia preoperatoria pudo estar subutilizada en ciertos grupos socio-demográficos<sup>(4)</sup>.

Un estudio que lleva por nombre “Quimio-radioterapia preoperatoria en comparación con radioterapia sola para los estadios II y III del cáncer rectal resecable”, cuyos autores De

Caluwé L y col.,<sup>(5)</sup> refieren que la radioterapia preoperatoria disminuye la tasa de recidiva local y mejora la supervivencia en la etapa II y III en pacientes con cáncer rectal. Realizaron búsquedas en el registro de ensayos controlados, *Web of science*, *embase.com* y *Pubmed* desde el año 1975 hasta junio de 2012. También realizaron una búsqueda manual en *Ann Surg*, *Arch Surg*, *Cáncer*, *J Clin Oncol*, *Int J Biol Phys Radiation Oncology* y las actas de *ASTRO (American Society For Radiation Oncology)*, *ECCO (European Cancer Organisation)* y *ASCO (American Society of Clinical Oncology)* desde 1990 hasta junio de 2012. Los parámetros primarios fueron la supervivencia global (SG) a los 5 años y la tasa de recidiva local (RL) a los 5 años. Los parámetros secundarios incluyeron supervivencia libre de enfermedad (DFS) a los 5 años, la tasa de metástasis, la tasa de respuesta patológica completa, tasa de respuesta clínica, la tasa de preservación del esfínter, la toxicidad aguda, la mortalidad, morbilidad posoperatoria y la tasa de fuga anastomótica. Los parámetros de resultados se resumieron mediante el *odds ratio (OR)* y los intervalos de confianza asociados del 95 % (IC). Se identificaron e incluyeron meta-análisis de cinco ensayos. Desde uno de los ensayos incluidos se informaron solo los datos preliminares. La adición de quimioterapia a la radioterapia preoperatoria aumentó significativamente la toxicidad aguda grado III y IV (OR 1,68 a 10, P = 0,002), mientras que no se observaron diferencias en la tasa de fuga anastomótica. En comparación con la radioterapia preoperatoria sola (RT), la radio-quimio concurrencia preoperatoria (CRT) aumentó significativamente la tasa de respuesta patológica completa (OR 2,12 a 5,84, P < 0,00001), aunque esto no se tradujo en una tasa de preservación del esfínter superior (OR 0,92 a 1,30, P = 0,32). La incidencia de recidiva local a los 5 años fue significativamente menor en el grupo de CRT en comparación con la

RT sola (OR 0,39 hasta 0,72,  $P < 0,001$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SSE (OR 0,92 a 1,34,  $P = 0,27$ ) o SG (OR 0,79 a 1,14,  $P = 0,58$ ) a los cinco años. Concluyeron que al comparar la RT preoperatoria sola con la CRT preoperatoria, mejora la respuesta patológica y mejora el control local de la etapa irresectable II y III del cáncer rectal, pero no beneficia la DFS o la SG. Sauer R y col.,<sup>(6)</sup> en el estudio “quimio-radioterapia preoperatoria vs., posoperatoria para cáncer de recto localmente avanzado: resultados del ensayo alemán aleatorizado fase III CAO/ARO/AIO-94, después de una mediana de seguimiento de 11 años” señalaron que el propósito de la CRT se ha establecido como el tratamiento estándar para el cáncer de recto localmente avanzado después de los primeros resultados del grupo de trabajo CAO/ARO/AIO-94 del grupo de oncología, cirugía y radioterapia de la sociedad alemana del cáncer. El ensayo, publicado en el año 2004 mostró una mejor tasa de control local. Sin embargo, después de una mediana de seguimiento de 46 meses, ningún beneficio de supervivencia pudo ser mostrado. En este estudio presentaron los resultados a largo plazo, con una mediana de seguimiento de 134 meses. Fueron 823 pacientes evaluados, con estadios II a III de cáncer rectal. Se asignaron al azar con CRT preoperatoria a base de 5 Fluoruracilo (5FU), cirugía de exéresis total del mesorrecto y la quimioterapia con 5FU adyuvante, o el mismo esquema de CRT utilizado después de la operación. Los objetivos secundarios fueron la incidencia acumulada de recidivas locales, a distancia y la DFS. De 799 pacientes, 404 fueron asignados al azar para quimio-radioterapia preoperatoria y 395 a quimio-radioterapia posoperatoria. La SG a los 10 años fue de 59,6 % en el grupo preoperatorio y el 59,9 % en el grupo posoperatorio ( $P = 0,85$ ). La incidencia a los 10 años de recidiva local fue del 7,1 % y del 10,1 % en los pre y posoperatorias respectivamente ( $P = 0,048$ ). No se detectaron

diferencias significativas para los 10 años de metástasis a distancia (29,8 % y 29,6 %,  $P = 0,9$ ) y la DFS. Concluyeron que hubo una mejora significativa en el control local con la quimio-radioterapia preoperatoria; sin embargo, no hubo ninguna diferencia sobre la SG.

## OBJETIVO GENERAL

Evaluar la respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de recto estadios I, II y III tratados mediante radio-quimio concurrencia preoperatoria.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evaluar la respuesta según el estadio de presentación de la enfermedad.

Evaluar la repuesta según la dosis total aplicada de radioterapia.

Evaluar la respuesta según el tiempo entre el tratamiento pre-operatorio y el momento de la cirugía definitiva.

## MÉTODO

Este estudio fue de cohorte retrospectiva y explicativa, en el cual se sometieron pacientes con cáncer de recto estadio I, II y III, a los efectos de la radioquimioterapia preoperatoria en el Servicio de Radioterapia del Hospital de Clínicas Caracas.

La población a partir de la cual se obtuvo la muestra sujeta a este estudio, estuvo constituida por 51 pacientes con cáncer de recto, estadios I, II y III, que acudieron al Servicio de Radioterapia del Hospital de Clínicas Caracas durante el año 2006 al 2014. La muestra seleccionada fueron 46 pacientes los cuales cumplieron con los criterios de inclusión.

Se incluyeron a pacientes con cáncer de recto tipo adenocarcinoma, estadios I-III que estuvieran en concurrencia con quimioterapia, diagnosticados mediante técnicas histológicas y estudios diagnósticos. Todo ello bajo el

consentimiento informado del paciente. Se excluyeron a pacientes previamente operados, así como los que tenían enfermedad a distancia o historia previa de radioterapia a la pelvis.

### PROCEDIMIENTO

Los pacientes se trataron en un acelerador lineal *Trilogy de Varian*®, por técnica de tratamiento conformado (3D) o radioterapia de intensidad modulada (IMRT), con colimador multihojas de 120 láminas, previa realización de TC, en equipo dedicado con mesa plana y sistema especial de láser, para localización y simulación. Se hizo planificación por sistema Eclipse de Varian® y controles diarios por el método de *Portal Vision y OBI (On Board Imagen)*, logrando una dosis entre 4 500 cGy a la pelvis con posterior reducción a la lesión de 5 040- 5 400 cGy o más, en dosis fracción 180 a 200 cGy.

### REGISTRO DE DATOS

Uno de los instrumentos de registro de datos en esta investigación fueron las historias clínicas de los pacientes que se encontraron en el servicio de radioterapia del Hospital de Clínicas Caracas, dicho instrumento recolectó datos referidos a la anamnesis, motivo de consulta, enfermedad actual, examen físico funcional así como por aparatos y sistemas, estadificación clínico-patológica, estudios de extensión, entre los cuales se contó con endoscopia digestiva inferior, ecografía transrectal, tomografía computarizada de abdomen y pelvis, radiografía de tórax, perfil hematológico y biopsia posterior a tratamiento.

Los resultados anatomopatológicos fueron recaudados del servicio de anatomía patológica del Hospital de Clínicas Caracas, y fueron obtenidos a través del estudio macroscópico y microscópico de las muestras y la respuesta al tratamiento fue determinada de acuerdo a la clasificación modificada de Ryan y col.,<sup>(7)</sup>. Todos fueron evaluados por un especialista en

anatomía patológica de dicho servicio.

### TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Se evaluaron las variantes investigadas en una relación porcentual.

### RECURSOS

El trabajo se realizó en el Servicio de Radioterapia del Hospital de Clínicas Caracas en colaboración con el Servicio de Anatomía Patológica de dicha institución.

Se contó con los siguientes recursos materiales: *Acelerador lineal Trilogy de Varian*®.

### RESULTADOS

En total se estudiaron 51 pacientes con cáncer de recto con estadio I, II y III, se incluyeron en el trabajo 46 pacientes, los cuales fueron tratados mediante radio-quimioterapia de forma preoperatoria durante el período de estudio (diciembre 2006 - junio 2014). Un paciente correspondió al año 2006, cinco pacientes al año 2007, nueve pacientes al año 2008, nueve pacientes al año 2009, ocho al año 2010, tres al año 2011, cinco al año 2012, cinco al año 2013 y uno correspondiente al año 2014. El rango de edad fue de 61-80 años. La mayoría eran hombres 65,21 % (30 pacientes), las mujeres ocuparon solo el 34,79 % (16 pacientes).

En la evaluación preoperatoria la quimioterapia predominantemente utilizada fue la combinación de oxaliplatino más capecitabina en un 78,26 % (36 pacientes), en segundo lugar fue el cetuximab en un 10,88 % (5 pacientes), capecitabina 8,69 % (4 pacientes), la combinación de cetuximab, oxaliplatino y capecitabina en un 2,17 % (1 paciente).

Se clasificaron en 4 grupos de respuesta patológica sobre la base de los resultados anatomopatológicos de acuerdo a la clasificación modificada de Ryan y col.,<sup>(7)</sup>, obteniendo que un 52,17 % tuvo una respuesta completa (24

pacientes), respuesta moderada 15,21 % (7 pacientes), 6,53 % respuesta mínima (3 pacientes) y 26,09 % respuesta pobre (12 pacientes). En la respuesta completa patológica según los estadios se obtuvo: para el estadio I, de 3 pacientes, 3 presentaron respuesta completa patológica para un 100 %, para el estadio IIA de 8 pacientes, 7 presentaron respuesta completa patológica para un 87,5 %. Para el estadio IIIA de 12 pacientes, 8 presentaron respuesta completa patológica para un 66,6 %, para el estadio IIIB de 15 pacientes, 6 presentaron respuesta patológica completa para un 40 %. Para el estadio IIIC, 8 pacientes no obtuvo respuesta completa patológica en ninguno, para un 0 %. Si englobamos todos los estadios III, tendríamos 35 pacientes de los cuales 14 presentaron respuesta completa patológica para un 40 %.

Al evaluar la respuesta según la dosis total aplicada de radioterapia tenemos que se utilizaron 5 040 cGy en 9 pacientes (19,57 %), 5 400 cGy en 36 pacientes (78,26 %) y una mayor a 5 400 cGy en 1 paciente (2,17 %). De los 9 pacientes que recibieron 5 040 cGy 4 obtuvieron respuesta completa, que representa 44,44 %. En el grupo que recibió 5 400 cGy, que corresponden a 36 pacientes, 19 de ellos presentaron respuesta completa patológica, esto representa 52,77 %. Para un paciente que recibió 5 880 cGy la respuesta fue completa para un 100 %. La cirugía se realizó en todos los pacientes evaluados en esta investigación. Se hizo el cálculo de la intervención quirúrgica en semanas y en relación con la respuesta patológica, observando que de los 46 pacientes evaluados, 11 pacientes, (23,9 %) fueron operados entre la 4ª y 8ª semana posterior a la finalización de la radio-quimioterapia, de estos 11 pacientes presentaron respuesta completa patológica para un 100 %. 10 pacientes (21,7 %), fueron intervenidos entre la 9ª y 12ª semana, de estos 10 pacientes, 7 presentaron respuesta patológica completa, que representa un 70 %. Quince pacientes (32,6 %), fueron intervenidos

entre la semana 13 y la 17, lográndose respuesta completa patológica en 6 pacientes, lo que representa un 35,2 %. Diez pacientes (21,7 %) fueron intervenidos posterior a la 18 semanas. Ninguno de estos pacientes presentó respuesta completa patológica.

## DISCUSIÓN

Esta investigación fue diseñada para evaluar la respuesta patológica completa en pacientes con adenocarcinoma de recto, estadios I II y III tratados mediante radioquimioterapia preoperatoria.

En el período de 7 años y 6 meses (diciembre 2006- junio 2014) cubierto por esta investigación, se encontró un total de 51 pacientes con cáncer de recto con estadio I, II y III, de los cuales se incluyeron en el trabajo 46 pacientes. Un paciente correspondió al año 2006, cinco pacientes al año 2007, nueve pacientes al año 2008, nueve pacientes al año 2009, ocho al año 2010, tres al año 2011, cinco al año 2012, cinco al año 2013 y uno correspondiente al año 2014. El rango de edad fue de 61-80 años. La mayoría eran hombres 65,2 % (30 pacientes), las mujeres ocuparon solo el 34,7 % (16 pacientes).

En la evaluación preoperatoria la quimioterapia predominantemente utilizada fue la combinación de oxaliplatino más capecitabina en un 78,2 % (36 pacientes), en segundo lugar fue el cetuximab en un 10,8 % (5 pacientes), capecitabina 8,6 % (4 pacientes), la combinación de cetuximab, oxaliplatino y capecitabina en un 2,1 % (1 paciente).

Vale la pena mencionar que Garajová I y col.,<sup>(8)</sup> explican que la quimio-radioterapia concomitante neoadyuvante se ha convertido en un tratamiento estándar de adenocarcinomas rectales localmente avanzados, siendo más efectiva que la terapia adyuvante para reducir la recurrencia local y reducir al mínimo la toxicidad. Para los pacientes con estadio clínico II y III recomiendan el tratamiento neoadyuvante con

radioterapia y quimioterapia basada en 5-FU. Sin embargo, se han integrado nuevos agentes quimioterapéuticos, tal es el caso del oxaliplatino. Son dos estudios fases III aleatorizados que han comparado la adición de oxaliplatino (STAR-01), 5-FU o capecitabina. La adición de oxaliplatino semanal aumentó significativamente la toxicidad sin mejorar la respuesta patológica completa o la DFS. Originalmente diseñado como un estudio de dos brazos que compararon la capecitabina con 5-FU, el oxaliplatino fue añadido al protocolo del estudio (conocido como NSABP R-04). Aunque el oxaliplatino tiene ventajas teóricas como agente radiosensible, no se observó ninguna diferencia en los pacientes que recibieron capecitabina con o sin oxaliplatino, 5-FU con o sin oxaliplatino, observando mayor toxicidad en ambos grupos de oxaliplatino.

En el presente estudio se clasificaron en 4 grupos de respuesta patológica sobre la base de los resultados anatomopatológicos de acuerdo a la clasificación modificada de Ryan y col.,<sup>(7)</sup> obteniendo que un 52,17 % tuvo una respuesta completa (24 pacientes), respuesta moderada 15,21 % (7 pacientes), 6,53 % respuesta mínima (3 pacientes) y 26,09 % respuesta pobre (12 pacientes). Esto difiere de otras series como demuestra Benzoni E y col.<sup>(9)</sup>, donde evaluaron el valor predictivo de la respuesta clínica a la terapia neoadyuvante sobre la base de los resultados patológicos obtenidos en pacientes con cáncer de recto tratados mediante radioterapia concurrente con quimioterapia y cirugía. Estudiaron a 58 pacientes con cáncer de recto entre 1994 y 2003, registrándose en un protocolo de quimio-radioterapia neoadyuvante seguida de cirugía. La tasa de respuesta clínica completa correspondió a la tasa de respuesta patológica completa, mientras que la evaluación clínica sobreestimó respuesta parcial y enfermedad estable. Los valores clínicos de respuesta parciales y la enfermedad clínica estable positivos predictivos fueron 92,8 % y 90,9 %, respectivamente, mientras que el valor

clínico de la enfermedad progresiva predictivo negativo fue del 20 %. Concluyeron que los valores predictivos positivos y negativos, en particular para la respuesta parcial y enfermedad estable, de la evaluación clínica de la respuesta a la quimio-radioterapia no eran lo suficientemente altos como para considerar la evaluación clínica y lo suficientemente precisos para tomar decisiones de tratamiento.

Habr-Gama A y col.<sup>(10)</sup> evaluaron la respuesta clínica después de la quimio-radioterapia neoadyuvante para el cáncer de recto distal, donde refieren que el tratamiento multimodal del cáncer de recto, con la combinación de radioterapia, quimioterapia y cirugía se ha convertido en el método preferido para el cáncer de recto localmente avanzado. El uso de la quimio-radioterapia neoadyuvante ha dado lugar a la reducción de la toxicidad, del tumor y la reducción de grado, más la posibilidad de la preservación del esfínter y mejorar así los resultados funcionales. Comentan que una proporción de pacientes tratados con neoadyuvancia pueden en última instancia, desarrollar una respuesta clínica completa. El tratamiento de estos pacientes con respuesta clínica completa sigue siendo controvertido y se han propuesto varios enfoques incluyendo la resección radical, resección local transanal, y la observación sola sin necesidad de cirugía inmediata. Las recurrencias son diagnosticadas mediante las evaluaciones clínicas y con frecuencia susceptibles de procedimientos de rescate.

En el presente trabajo la respuesta patológica completa según los estadios obtuvo: para el estadio I, de 3 pacientes, 3 presentaron respuesta completa patológica para un 100 %, para el estadio IIA de 8 pacientes, 7 presentaron respuesta completa patológica para un 87,5 %. Para el estadio IIIA de 12 pacientes, 8 presentaron respuesta completa patológica para un 66,6 %, para el estadio IIIB de 15 pacientes, 6 presentaron

respuesta patológica completa para un 40 %. Para el estadio IIIC, 8 pacientes no presentaron respuesta completa patológica en ninguno, para un 0 %. Si englobamos todos los estadios III, tendríamos que, 35 pacientes de los cuales 14 presentaron respuesta patológica completa para un 40 %.

Habr-Gama y col.<sup>(11)</sup> evaluaron la correlación entre la etapa final y la supervivencia de pacientes con cáncer de recto distal, independientemente de la etapa inicial de la enfermedad. Doscientos sesenta pacientes con cáncer de recto distal (0 cm-7 cm del margen anal) adenocarcinoma rectal considerados resecables fueron tratados por el CRT neoadyuvante con 5-FU y leucovorina, más 5 040 cGy. Los pacientes con respuesta clínica incompleta 8 semanas después de la finalización de la CRT fueron tratados mediante resección quirúrgica radical. Los pacientes con respuesta clínica completa fueron observados. La SG y la DFS fueron comparadas de acuerdo a las curvas de Kaplan-Meier y *log-rank* pruebas de acuerdo a la etapa final. Setenta y un pacientes (28 %) mostraron una respuesta clínica completa (etapa clínica 0). 179 pacientes mostraron respuesta clínica incompleta y fueron tratados con cirugía. En 22 de estos pacientes (9 %), el estudio anatomopatológico reveló pT0N0M0 (p0 etapa), 59 pacientes (22 %) en estadio I, 68 pacientes (26 %) en estadio II y 40 pacientes (15 %) en estadio III de la enfermedad. Las tasas de supervivencia fueron significativamente mayores en el escenario c0 (P=0,01) en comparación con la etapa p0. La tasa de supervivencia libre de enfermedad mostró mejores resultados en la etapa c0, pero los resultados no fueron significativos. Cinco años en general y las tasas de DFS fueron del 97,7 % y el 84 % (estadio 0); 94 % y 74 % (fase I); 83 % y 50 % (fase II); y 56 % y 28 % (etapa III), respectivamente. El estadio 0 se asoció significativamente con un mejor resultado

Al evaluar la respuesta según la dosis total aplicada de radioterapia en la presente investigación

tenemos que se utilizó 5 040 cGy en 9 pacientes (19,57 %), 5 400 cGy en 36 pacientes (78,26 %) y una mayor a 5 400 cGy en 1 paciente (2,17 %). De los 9 pacientes que recibieron 5 040 cGy 4 obtuvieron respuesta completa, que representa 44,44 %. En el grupo que recibió 5 400 cGy, que corresponden a 36 pacientes, 19 de ellos presentaron respuesta completa patológica, esto representa 52,77 %. Para un paciente que recibió 5 880 cGy la respuesta fue completa para un 100 %.

Un análisis retrospectivo realizado por Habr-Gama y col.<sup>(12)</sup>, que lleva por título “la recidiva local después de respuesta clínica completa en el cáncer rectal, observar y esperar en el después de la quimio-radioterapia neoadyuvante: impacto de la terapia de rescate en el control local de la enfermedad”, donde incluyeron pacientes con cáncer de recto distal cT2-4N0-2M0, tratados con quimio-radioterapia (CRT), dosis entre 50,4-54 Gy + quimioterapia basada en 5-FU y respuesta clínica completa (CCR) a las 8 semanas. Los pacientes con CCR se inscribieron en un estricto programa de seguimiento sin cirugía inmediata (observar y esperar). La supervivencia libre de recidiva local fue comparada teniendo en cuenta la estrategia de solo observar y esperar y observar y esperar con terapia de rescate. 90 de 183 pacientes experimentaron CCR en la evaluación inicial después de la CRT (49 %). Cuando se consideran en conjunto recidivas tumorales tempranas (hasta e incluyendo los primeros 12 meses de seguimiento) y las recidivas tardías, 28 pacientes (31 %) experimentaron recurrencia local (tiempo de seguimiento promedio, 60 meses). De ellos, 26 pacientes fueron sometidos a una terapia de rescate y 2 pacientes no eran susceptibles de salvarse. En 4 pacientes, las recurrencias locales desarrolladas después de observar y esperar la terapia de rescate. La tasa de rescate global de recidiva local fue del 93 %. La supervivencia libre de recidiva local a los 5 años fue del 69 % (todas las recidivas locales)

y 94 % (después de los procedimientos de rescate). Trece pacientes (14 %) experimentaron recurrencia sistémica. La SG a los 5 años y la DFS en todos los pacientes (incluyendo todas las recidivas) fueron 91 % y 68 %, respectivamente.

La cirugía se realizó en todos los pacientes evaluados en esta investigación. Se hizo el cálculo de la intervención quirúrgica en semanas y en relación con la respuesta patológica, observando que de los 46 pacientes evaluados, 11 pacientes, (23,9 %) fueron operados entre la 4ª y 8ª semana posterior a la finalización de la radioquimioterapia, de estos 11 pacientes presentaron respuesta completa patológica para un 100 %. 10 pacientes (21,7 %), fueron intervenidos entre la 9ª y 12ª semana, de estos 10 pacientes, 7 pacientes presentaron respuesta patológica completa, que representa un 70 %. 15 pacientes (32,6 %), fueron intervenidos entre la semana 13 a la 17, lográndose respuesta completa patológica en 6 pacientes, lo que representa un 35,2 %. 10 pacientes (21,7 %) fueron intervenidos posterior a la 18 semanas. ninguno de estos pacientes presentó respuesta completa patológica.

Damin DC y col. <sup>(12)</sup>, publicaron una revisión crítica de las estrategias actuales y las interrogantes más debatibles en el tratamiento del cáncer de recto. Mencionan que las nuevas tecnologías han permitido una definición más precisa de la extensión del tumor. El perfeccionamiento de los conceptos y las técnicas quirúrgicas se han traducido en mayores tasas de preservación del esfínter y un mejor resultado funcional de los pacientes con esta patología. Aunque, la quimio-radioterapia preoperatoria seguida de escisión total del mesorrecto se ha convertido en el estándar de tratamiento para los tumores localmente avanzados, muchos asuntos debatidos en el manejo del cáncer rectal aún deben ser definidos, estos incluyen la viabilidad de un enfoque no quirúrgico después de una respuesta favorable a la terapia neoadyuvante, los márgenes ideales de la resección quirúrgica para la preservación del esfínter y la adecuación de las técnicas mínimamente invasivas de la resección del

tumor. En contra parte, Wang T y col. <sup>(13)</sup>, proponen implantar una estrategia de terapia neoadyuvante para la conservación del esfínter, seguido de la escisión local y de dos etapas de escisión total del mesorrecto en el tratamiento del cáncer rectal ultra bajo localmente avanzado (lesiones con invasión del esfínter anal). Fueron 9 pacientes en total, evaluados de octubre 2010 a octubre 2011. La lesión la evaluaron como T2 en dos pacientes, T3 en cinco y T4 en dos; las metástasis ganglionares se detectaron en cinco pacientes. La distancia media del tumor al margen anal fue de 2,5 cm (rango: 1-3 cm). La mediana de seguimiento fue de 27 meses (rango: 24-34 meses). No detectaron metástasis a distancia. Solo un paciente (11,1 %) desarrolló recurrencia local a los 12 meses después de la cirugía y luego fue sometido a resección abdomino-perineal. Los ocho pacientes restantes habían conservado la continencia a largo plazo y la evaluación de incontinencia fecal fue mediante la puntuación de Wexner, evidenciando que a los dos años después de la operación obtuvo un puntaje de 4 (puntuación > 7 era considerado como incontinencia fecal, obteniendo un rango de 2-6).

En este estudio se evidenció que más del 50 % de los pacientes tratados con radioquimioterapia preoperatoria presentaron una respuesta patológica completa en un 52,17 % (24 pacientes), 15,21 % respuesta moderada (7 pacientes), 6,53 % respuesta mínima (3 pacientes) y 26,09 % respuesta pobre (12 pacientes).

En los estadios I, la respuesta patológica completa fue del 100 %. En el estadio IIA fue de un 87,5 %. En los estadios III, se evidenció respuesta patológica completa en un 66,6 % para el estadio IIIA y un 40 % para el estadio IIIB, sin embargo, no fue así para el estadio IIIC, donde la respuesta patológica completa fue de 0 %, por lo cual se podría pensar que un paciente con un estadio IIIC sería insuficiente aplicar un esquema de radio-quimioterapia preoperatoria solamente.

La dosis ideal a utilizar sería igual o mayor a 5 400 cGy, ya que al evaluar la respuesta según la

dosis total aplicada de radioterapia en este estudio, reveló que los pacientes tratados con 5 400 cGy presentaron respuesta patológica completa en un 52,77 %. En los pacientes que se utilizaron 5 040 cGy solo se obtuvo un 44,44 % de respuesta patológica completa.

La cirugía se realizó en todos los pacientes evaluados en esta investigación, observando que de los 46 pacientes evaluados, 11 pacientes (23,9 %) fueron operados entre la 4ª y 8ª semana posterior a la finalización de la radioquimioterapia, de estos, 11 pacientes presentaron respuesta completa patológica para un 100 %. Según este resultado el tiempo ideal para realizar la cirugía sería entre la 4ª y la 8ª semana, pero revisando la muestra de pacientes de este estudio, encontramos que los 3 casos con estadio I, donde hubo una respuesta patológica completa del 100 %, fueron operados en este período, lo cual hace pensar que este resultado estadístico pudiese estar sesgado y por tanto, no ser totalmente concluyente. El resto de los pacientes, 10 (21,7 %), fueron intervenidos entre la 9ª y 12ª semana, de estos 7 pacientes presentaron respuesta patológica completa, que representa un 70 %. 15 pacientes (32,6 %), fueron intervenidos entre la semana 13 a la 17, lográndose respuesta patológica completa en 6 pacientes, lo que representa un 35,2 %. 10 pacientes (21,7 %) fueron intervenidos posterior a la 18 semanas. Ninguno de estos pacientes presentó respuesta patológica completa.

Con el presente trabajo se puede pensar en la posibilidad de que en un futuro, los pacientes con adenocarcinoma de recto puedan ser tratados con un esquema de radioquimioterapia preoperatoria y un grupo muy seleccionado de ellos puedan entrar en un período de observación, en el cual, al presentar una recaída, esta podría rescatarse quirúrgicamente, como ya ha sido descrito en otras investigaciones señaladas en este trabajo.

## REFERENCIAS

1. Mortalidad por cáncer en Venezuela año 2011. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Disponible en: URL: <http://www.mpps.gob.ve>.
2. Perez C, Brady L. Principles and Practice of Radiation Oncology. En: Halperin EC, Perez CA, LW, editores. 5ª edición. Gastrointestinal tumors. Colon and Rectum. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkin; 2008.p.1372-1379.
3. Singh-Ranger G, Kumar D. Current concepts in the non-operative management of rectal cancer after neoadjuvant chemo-radiation. *Anticancer Res.* 2011;31(5):1795-17800.
4. Mak RH, McCarthy EP, Das P, Hong TS, Mamon HJ, Hoffman KE. Adoption of preoperative radiation therapy for rectal cancer from 2000 to 2006: A surveillance, epidemiology, and end results patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(4):978-984.
5. Ceelen WP1, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemo-radiation vs. radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):cd006041.
6. Sauer R1, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative versus postoperative chemo-radiotherapy for locally advanced rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1926-1933.
7. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemo-radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology.* 2005;47(2):141-146.
8. Garajová I, Di Girolamo S, de Rosa F, Corbelli J, Agostini V, Biasco G, et al. Neoadjuvant treatment in rectal cancer: Actual status. *Chemother Res Pract.* 2011;2011;839742.
9. Benzoni E, Cerato F, Cojutti A, Milan E, Pontello D, Chiaulon G, et al. The predictive value of clinical evaluation of response to neoadjuvant chemo-radiation therapy for rectal cancer. *Tumori.* 2005;91(5):401-405.
10. Habr-Gama A1, Perez R, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant chemo-radiation for distal rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2010;19(4):829-845.
11. Habr-Gama A1, Perez RO, Nadalin W, Nahas SC,

- 
- Ribeiro U Jr, Silva E Sousa AH Jr, et al. Long-term results of preoperative chemo-radiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(1):90-99.
12. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, Proscurshim I, Sabbagh C, Lynn PB, et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemo-radiation: Impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(4):822-828.
  13. Damin DC, Lazzaron AR. Evolving treatment strategies for colorectal cancer: A critical review of current therapeutic options. *World J Gastroenterol.* 2014;20(4):877-887.
  14. Wang T, Wang J, Deng Y, Wu X, Wang L. Neoadjuvant therapy followed by local excision and two-stage total mesorectal excision: A new strategy for sphincter preservation in locally advanced ultra-low rectal cancer. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2014;2(1):37-43.

## EVALUACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

ANDREÍNA FERNANDES, ADRIANA PESCI-FELTRI, ISABEL GARCÍA FLEURY, VINCENT GUIDA, JOSÉ MANUEL SALAZAR, CARYNA RODRÍGUEZ, ELÍAS KASR, RICARDO BLANCH, MARÍA CORRENTI

LABORATORIO DE GENÉTICA MOLECULAR. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA, MPPS UNIDAD DE PATOLOGÍA MAMARIA, SERVICIO DE GINECOLOGÍA HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

### RESUMEN

**OBJETIVO:** El cáncer de mama representa 16 % de todos los cánceres femeninos a nivel mundial, en Venezuela es la primera causa de muerte entre la población femenina. Recientemente se ha demostrado la presencia de genotipos de virus de papiloma humano de alto riesgo, como el 16, 18 y 33, en muestras de cáncer de mama de distintas poblaciones alrededor del mundo, siendo reportada una frecuencia variable de infección viral entre un 20 % - 85 %. En Venezuela no existe ningún tipo de estudio que determine la asociación entre la infección por VPH y el cáncer de mama, por lo que el presente trabajo busca evaluar el papel etiológico del virus de papiloma humano como agente infeccioso potencialmente oncogénico en el desarrollo de esta patología. **MÉTODO:** Se evaluó la presencia del genoma de VPH en 15 muestras de cáncer de mama con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante, mediante el estuche INNO-LIPA *Genotyping Extra*. **RESULTADOS:** Genoma viral fue encontrado en un 33,33 % del total de muestras, siendo los genotipos más frecuentes el 33 y 51 con 40 %, respectivamente, seguidos del tipo 18, con 20 %. **CONCLUSIONES:** Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la infección viral y la edad de las pacientes. Sin embargo, son necesarios otros estudios para poder establecer una relación directa entre la infección por VPH y el desarrollo del cáncer de mama.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, mama, VPH, carcinogénesis, factor de riesgo.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** The breast cancer accounts for 16 % of all female cancers in the worldwide and in Venezuela is the leading cause of death among the women. Recently was demonstrated the presence of high risk genotypes of the Human Papillomavirus, such as 16, 18 and 33 in the breast cancer samples from different populations around the world, and being reported a variable frequency of the viral infection between a 20 % -85 %. In Venezuela there is no type of study to determine the association between the Human Papillomavirus infection and the breast cancer, so in this paper seeks to evaluate the etiological role of the Human Papillomavirus how a potentially oncogenic infectious agent, in the development of the breast cancer. **METHOD:** To do this work, we assessed the presence of Human Papillomavirus genome in 15 breast cancer samples diagnosed with infiltrating ductal carcinoma by the INNO-LIPA *Genotyping Extra* kit. **RESULTS:** The viral genome was found in a 33.33 % of the total number of samples, being the most frequent genotypes 33 and 51 with 40 %, respectively, followed by the type 18, with 20 %. **CONCLUSIONS:** We found in our work statistically significant association between the viral infection and the age of the patients. However, further studies are needed to establish a direct relationship among the Human Papillomavirus infection and the development of the breast cancer.

**KEY WORDS:** Breast, cancer, HPV, carcinogenesis, risk factor.

---

Recibido: 12/06/2013 Revisado: 18/10/2014

Aceptado para publicación: 15/11/2014

Correspondencia: Dra. Andreína Fernandes. Laboratorio Genética Molecular. Calle Minerva, detrás de la

---

---

Facultad de Odontología, Ciudad Universitaria de Caracas, UCV. Caracas, Venezuela. Tel: 0414-2754878. E-mail: andreinafernandes@yahoo.es.

---

## INTRODUCCIÓN

**L**o cáncer de mama es la patología oncogénica más frecuente en las mujeres tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo, representando el 16 % de todos los cánceres femeninos. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2004 murieron 519 000 mujeres por esta enfermedad y, aunque se le considera como una afección del mundo desarrollado, un 69 % de las defunciones por esa causa se registran en los países en desarrollo <sup>(1)</sup>. La incidencia de la enfermedad varía dentro de las regiones y los países, probablemente debido a las diferencias raciales y étnicas, en los recursos para los programas de salud y en el estilo de vida, además de la accesibilidad de las mujeres a dichos programas <sup>(2)</sup>.

En Venezuela, según el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), para el año 2008 el cáncer de mama fue la primera causa de muerte por cáncer en la población femenina, reportándose 1 510 muertes anuales, sobrepasando al cáncer de cuello uterino <sup>(3)</sup>.

Actualmente se conocen varios factores de riesgo del cáncer de mama, sin embargo, en la mayoría de las mujeres que sufren esta enfermedad no es posible identificar factores de riesgo específicos <sup>(4)</sup>. El ambiente, los genes y el estilo de vida se conjugan para incrementar o disminuir la probabilidad de desarrollar este cáncer. Distintos eventos tempranos o tardíos en la vida de la paciente pueden influenciar sobre el riesgo de padecer cáncer de mama, sin embargo, es complicado explicar por qué algunas mujeres desarrollan la enfermedad y otras no <sup>(5)</sup>.

Los factores reproductivos que incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de mama se pueden dividir en aquellos que involucran la exposición prolongada a estrógenos endógenos

y los que involucran la exposición prolongada a estrógenos exógenos. Dentro del primer grupo encontramos menarquía precoz, menopausia tardía, nuliparidad y primer parto posterior a los 40 años. En el segundo grupo encontramos el uso de anticonceptivos orales y de tratamientos de sustitución hormonal. Dentro de los factores físicos se encuentran el sobrepeso u obesidad en la menopausia, el sedentarismo y hábitos tabáquicos y alcohólicos <sup>(4,5)</sup>.

Por otra parte, existen factores genéticos y biológicos que también pueden afectar el desarrollo de esta enfermedad. Los antecedentes familiares de cáncer de mama y la condición genética del paciente multiplican el riesgo de desarrollarlo. Algunas mutaciones, sobre todo en los genes *BRCA1*, *BRCA2* y *p53* se asocian a un riesgo elevado de ese tipo de cáncer. Sin embargo, esas mutaciones son raras y explican solo entre un 5 % - 10 % de la carga total de cáncer mamario. Por otro lado, la presencia o ausencia de la expresión del receptor estrogénico (ER) en tumores de mama es fundamental para el tratamiento y la sobrevida del paciente <sup>(5,6)</sup>.

Desde hace unos 20 años, con la creación y aplicación de métodos moleculares, se ha encontrado evidencia sobre la participación de agentes infecciosos en el desarrollo de distintos tipos de cáncer y se ha estimado que aproximadamente el 25 % de los cánceres tienen un origen infeccioso, principalmente de virus y bacterias <sup>(7)</sup>. Recientemente se comenzó a estudiar el papel del virus de papiloma humano (VPH) en el desarrollo del cáncer de mama y se ha propuesto como un posible factor de riesgo, sin embargo, son pocos los estudios que se han realizado al respecto y la evidencia es débil. En este sentido, son importantes los trabajos que incluyan métodos de detección viral con una alta sensibilidad.

A pesar de su potencial oncogénico, la infección por VPH es un fenómeno transitorio que puede revertirse espontáneamente o permanecer

en estado latente en el 80 % de casos detectados, por lo que se le considera como una causa necesaria pero insuficiente para el desarrollo de malignidad. Así, en una pequeña proporción de los casos, las infecciones asociadas con VPH de alto riesgo pueden persistir en lesiones típicas con una alta carga viral durante años, y una fracción de estas lesiones puede progresar eventualmente a tumores invasivos. Aunque existen varios cofactores asociados para que ocurra este proceso, el tipo de VPH implicado y la incapacidad del sistema inmune para eliminar la infección son los factores más importantes en determinar la prevalencia y/o evolución de las manifestaciones clínicas asociadas al VPH <sup>(8, 9)</sup>.

Este virus es una causa importante en la morbi-mortalidad por cáncer. Los genotipos de alto riesgo oncogénico 16 y 18 causan el 70 % de todos los cánceres cervicales invasivos <sup>(10)</sup>. Aunque la relación entre el VPH y los diversos cánceres epiteliales es desconocida, este virus contribuye con el desarrollo de cáncer de cavidad oral, orofaríngeo, peneano, anal, vulvar y vaginal <sup>(11)</sup>.

Los reportes acerca de la distribución de la infección por VPH en cáncer de mama no solo son limitados, sino también muy controversiales. Varios autores no han encontrado ninguna relación entre la presencia de secuencias genómicas del VPH y el desarrollo de cáncer de mama <sup>(12-14)</sup>. Pero por otro lado, ha sido reportada una frecuencia moderada de infección por VPH en pacientes de cáncer de mama, que oscila entre un 20 %- 48 %, mientras que otros autores reportan una frecuencia elevada entre 60 %- 85 % <sup>(15-24)</sup>.

Estas evidencias permiten establecer una posible relación entre el cáncer de mama y la infección por VPH, a partir de la cual se pudiera considerar a la infección viral como un posible factor de riesgo en el desarrollo de una enfermedad que actualmente causa tantas muertes a nivel mundial entre la población

femenina. Es por ello que en este trabajo nos planteamos evaluar la presencia del VPH como agente infeccioso potencialmente oncogénico, en el desarrollo de cáncer de mama.

## MÉTODO

Se evaluaron biopsias frescas de cáncer de mama, de pacientes de la Unidad de Patología Mamaria del Servicio de Ginecología, del Hospital Universitario de Caracas, quienes fueron intervenidas quirúrgicamente entre febrero de 2011 y marzo de 2012. La muestra total para el estudio fue de 15 pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante (CDI) en los distintos estadios, según la clasificación TNM. El promedio de edad de las pacientes fue de 55,27 años (Rango: 37 - 84). Los estadios de cáncer se distribuyeron de la siguiente forma: 2 E0, 2 EI, 8 EII y 3 EIII. A cada paciente se le realizó una encuesta para recolectar datos clínicos y socio-culturales, y se les hizo firmar un consentimiento informado. Este protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas.

### Criterios de selección

#### Inclusión

- Pacientes atendidas en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitario de Caracas, con diagnóstico de CDI en estadios 0, I, II, III y IV.

#### Exclusión

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune u otro tipo de cáncer no relacionado con el tumor primario, objetivo de este estudio.
- Mujeres embarazadas.
- Haber recibido quimioterapia o radioterapia o inmunosupresores.
- Negación a participar en el estudio.

**EXTRACCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DEL MATERIAL GENÉTICO**

Para realizar la extracción de DNA a partir de las biopsias mamarias se utilizó el estuche de extracción *QIAMP DNA mini kit (250)* (*QIAGEN. Hilden, Alemania*®), siguiendo las indicaciones de la casa comercial. La evaluación de la calidad del DNA se llevó a cabo con el protocolo BIOMED-2 <sup>(25)</sup> el cual consta de 5 pares de iniciadores de genes control, que amplifican productos de 100, 200, 300, 400 y 600 pb (Cuadro 1).

En el Cuadro 1 se muestran las secuencias para los iniciadores de cada uno de los genes seleccionados. La mezcla de reacción se preparó utilizando 0,4 µL de DNTP's (100 mM), 5 µL de cada iniciador (100 pM), 6,5 µL de Buffer 10X, 5 µL de MgCl<sub>2</sub> (50 mM), 0,5 µL de Taq Pol y 27,6 µL de H<sub>2</sub>O libre de nucleasas, para un volumen final de 50 µL. Las condiciones de amplificación fueron 7 min a 95 °C, 35 ciclos de 30 s a 45 °C, 40 s a 60 °C y 40 s a 70 °C y una amplificación final de 15 s a 70 °C.

**DETECCIÓN DE VPH**

La detección y genotipificación de las

secuencias de VPH, a partir de las biopsias de mama, se realizó utilizando el estuche *INNO-LIPA HPV Genotyping Extra* (*Innogenetics, Bélgica*®), siguiendo las recomendaciones de la casa comercial. Para la amplificación por PCR se utilizó el estuche de amplificación (*INNO-Lipa HPV Genotyping Extra Amp, Innogenetics*®) con iniciadores SPF10 biotinilados de amplio espectro.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para determinar diferencias entre los grupos se realizó un estadístico exacto de Fisher. Un valor de P<0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

**RESULTADOS**

De las 15 pacientes seleccionadas con cáncer de mama, todas mostraron integridad en el DNA de la muestra, evaluado mediante la amplificación de los genes control (Dato no mostrado). El promedio de la edad de la menarquía fue de 12,4 años (Rango 9-16), el 46,67 % de las pacientes tenía antecedentes de cáncer en su familia, el 53,33 % y el 60 % afirmaron el uso de tabaco y alcohol, respectivamente, y el 53,33 % de las

Cuadro 1. Secuencias de iniciadores para la estandarización del protocolo de calidad de DNA, BIOMED-2.

GEN	FOWARD	REVERSE	TAMAÑO (pb)
AF4/exón 3a	5'GGAGCAGCATTCCATCCAGC3'	5'CATCCATGGGCCGGACATAA3'	600
AF4/exón 11a	5'CCGCAGCAAGCAACGAACC3'	5'GCTTTCCTCTGGCGGCTCC3'	400
PLZF/exón 1b	5'TGCGATGTGGTCATCATGGTG3'	5'CGTGTCATTGTCTGTCTGAGGC3'	300
RAG1/exón 2c	5'TGTTGACTCGATCCACCCA3'	5'TGAGCTGCAAGTTTGGCTGAA3'	200
TBXAS1/exón 9d	5'GCCCGACATTCTGCAAGTCC3'	5'GGTGTTCGCCGGAAGGGTT3'	100

a: gen AF4 humano (AF4, exón 3, número de entrada en el GenBank: Z83679, exón 11, número de entrada en el GenBank: Z83687); b: gen de la leucemia promielocítica humana (PLZF, exón 1, número de entrada en el GenBank: AF060568); c: gen de activación de la recombinación humana (RAG1, exón 2, número de entrada en el GenBank: M29474); d: gen de la tromboxina sintetasa humana (TBXAS1, exón 9, número de entrada en el GeneBank: D34621).

pacientes utilizó anticonceptivos orales.

Luego de realizar la detección y genotipificación mediante el uso del *INNOLIPA Genotyping Extra*, 5 de las 15 muestras de cáncer de mama (33,33 %) fueron positivas para la presencia de VPH. Las 5 muestras presentaron infecciones únicas con los genotipos de alto riesgo oncogénico 33 y 51 en un 40 %, cada uno, seguidos por el 18 en un 20 %.

En el Cuadro 2 se presenta la frecuencia de VPH de acuerdo a varias características clínico-patológicas. De todas las características estudiadas, la edad fue la única que presentó asociación estadísticamente significativa ( $P = 0,014$ ) con la infección de VPH. Sin embargo, el número de partos y el tamaño del tumor estuvieron muy cerca del valor predictivo ( $P = 0,086$ ;  $P = 0,070$ , respectivamente). En el caso de edad de la menarquía, número de parejas y uso de tabaco, no hubo asociación estadísticamente significativa, reportando valores intermedios de  $P$  ( $P = 0,112$ ;  $P = 0,178$ ;  $P = 0,163$ , respectivamente), al igual que para el uso de alcohol, el uso de anticonceptivos orales y los antecedentes familiares de cáncer, variables que presentaron valores mayores ( $P = 0,252$ ;  $P = 0,392$ ;  $P = 0,326$ , respectivamente). Finalmente, aunque la infección por VPH fue detectada con mayor frecuencia en pacientes con ganglios linfáticos positivos para enfermedad, no fue estadísticamente significativo ( $P = 0,252$ ).

## DISCUSIÓN

El papel etiológico del VPH en algunos tipos de cáncer extra-genitales es un tema muy controversial, particularmente, en el caso del cáncer de mama donde existen dos grupos que aportan datos, tanto a favor como en contra de un posible rol de la infección viral como factor de riesgo oncogénico en el desarrollo de la enfermedad.

Dentro del grupo de investigadores que afirman la presencia del genoma de VPH en muestras de cáncer de mama, reportan una

frecuencia entre un 20 %- 85 % <sup>(26)</sup>. En este trabajo encontramos una frecuencia intermedia de infección viral de 33,33 % para las muestras de cáncer de mama de pacientes del Hospital Universitario de Caracas, estableciendo un primer punto de comparación dentro de la población venezolana. Todos los genotipos reportados son de alto riesgo oncogénico, siendo los más frecuentes el 33 y 51, con un 40 % cada uno, y el tipo 18 con 20 %; dichos genotipos están asociados con el cáncer de cuello uterino.

Aunque los trabajos realizados en Italia, Noruega, Brasil, Estados Unidos, Japón, México y Chile reporta al VPH-16 como el genotipo más frecuentemente asociado con lesiones de cáncer de mama <sup>(7,14,15,16,18,21,22)</sup>, estudios realizados en China, Siria y Australia reportan a los genotipos 33 y 18 como los más frecuentes encontrados en tejido de pacientes con dicha patología <sup>(17,19,20,23)</sup>. En base a estos reportes, se puede sugerir que la distribución de la infección por VPH en pacientes con cáncer de mama presenta un patrón similar al observado en cuello uterino, el cual depende de factores como las diferencias geográficas, étnicas y raciales, según lo reportado por Correnti y col., <sup>(11)</sup> quienes realizaron un estudio retrospectivo y reportaron que el patrón de infección por VPH en los casos de cáncer de cuello uterino en mujeres venezolanas presentaba ciertas variaciones con respecto a los patrones reportados en otros países.

Sin embargo, la presencia de secuencias virales en las biopsias de cáncer de mama no es una condición suficiente para establecer una relación causal en el desarrollo de la malignidad. En lesiones malignas de cuello uterino, la integración del DNA de VPH de alto riesgo en el genoma del hospedero es un paso importante, porque permite la interrupción del gen E2, un regulador negativo de los genes oncogénicos E6/E7, resultando en la desregulación de la transcripción de dichos genes <sup>(21)</sup>. De igual forma, estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre la carga viral y la progresión de neoplasias intra-epiteliales

Cuadro 2. Frecuencia de casos positivos para VPH, según características clínico-patológicas.

		Casos Totales N	Vph Negativo N (%)	Vph Positivo N (%)	Valor Pa
Número de casos		15	10 (66,67)	5 (33,33)	
Edad	<40	3	2 (66,67)	1 (33,33)	0,014
	41 - 50	5	4 (80)	1 (20)	
	51 - 60	3	1 (33,33)	2 (66,67)	
	61 >	4	3 (75)	1 (25)	
Edad de la menarquía	9 - 12	10	7 (70)	3 (30)	0,112
	13 - 16	5	3 (60)	2 (40)	
Número de partos	0	1	1 (100)	0	0,086
	1 - 3	8	4 (50)	4 (50)	
	4 - 6	5	4 (80)	1 (20)	
	>7	1	1 (100)	0	
Número de parejas	0	1	1 (100)	0	0,178
	1	5	4 (80)	1 (20)	
	2	6	3 (50)	3 (50)	
	3	3	2 (66,67)	1 (33,33)	
Anticonceptivos orales	Si	8	5 (62,5)	3 (37,5)	0,392
	No	7	5 (71,43)	2 (28,57)	
Tamaño del tumor	Tis	2	2 (100)	0	0,070
	T1	2	1 (50)	1 (50)	
	T2	7	4 (57,14)	3 (42,86)	
	T3	2	1 (50)	1 (50)	
	T4	2	2 (100)	0	
Ganglios linfáticos	Positivo	8	4 (50)	4 (50)	0,252
	Negativo	7	6 (85,71)	1 (14,29)	
Antecedentes de cáncer	Si	8	6 (75)	2 (25)	0,326
	No	7	4 (57,14)	3 (42,86)	
Tabaco	Si	8	4 (50)	4 (50)	0,163
	No	7	6 (85,71)	1 (14,29)	
Alcohol	Si	9	5 (55,56)	4 (44,44)	0,252
	No	6	5 (83,33)	1 (16,67)	

VPH: Virus de papiloma humano. aValor P calculado con el estadístico exacto de Fisher (P<0,05).

cervicales (NIC) II y III <sup>(27)</sup>. Debido a esto, se realizarán estudios de integración del genoma de VPH y de cuantificación de la carga viral para obtener nuevos parámetros de comparación y que permitan establecer si existe una relación directa entre la infección por VPH y el desarrollo de cáncer de mama. En este sentido, Khan y col., y Aguayo y col., <sup>(21,24)</sup> reportan una carga viral promedio de 5,4 y 9,2 copias/célula, respectivamente, siendo valores muy bajos en comparación a los reportados en cuello uterino; sin embargo, es conocido que una sola copia del genoma de VPH por célula es suficiente para que ocurra la transformación neoplásica, como es el caso de las células SiHa, las cuales portan 1 - 2 copias del genoma de VPH 16 por célula. También hay que tomar en cuenta que se trata de patologías diferentes en las que puede variar la infección del virus.

Como ya se mencionó, la prevalencia reportada de la infección por VPH en muestras de cáncer de mama muestra una gran variación a nivel mundial. Además de las características geográficas, étnicas y la carga genética, esta variabilidad puede deberse al número de muestras evaluadas, a las diferencias metodológicas, especialmente en cuanto a la sensibilidad y a la carga viral presente <sup>(21)</sup>. Por ello recomendamos incrementar el tamaño de la población estudiada, estandarizar métodos adecuados para la detección viral en este tipo de muestras y considerar nuevas variables, como la carga viral, la integración genética y la condición inmunológica de la paciente.

El genoma de VPH fue encontrado en un 33,33 % de las muestras de cáncer de mama de pacientes venezolanas, reportando infecciones únicas con los genotipos de alto riesgo 33, 51 y 18. Esta frecuencia se encuentra dentro del rango reportado a nivel mundial por otros autores. Sin embargo, son requeridos estudios adicionales para elucidar el papel del VPH en el desarrollo del cáncer de mama.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por el proyecto Misión Ciencias LPL-2007001088. Agradecemos al Prof. Armando Rodríguez por la realización de las pruebas estadísticas.

## REFERENCIAS

1. OMS. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: URL:<http://www.who.int/es/>.
2. Tfayli A, Temraz S, Abou R, Shamseddine A. Breast Cancer in low- and middle-income countries: An emerging and challenging epidemic. *J Oncol*. 2010;2010:490631.
3. MPPS - Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de mortalidad 2008. Caracas, Venezuela. Disponible en: URL:<http://www.mpps.gob.ve>.
4. Porter P. Global trends in breast cancer incidence and mortality. *Salud Publica Mex*. 2009;51(Suppl 2):141-146.
5. Lacey J, Kreimer A, Buys S, Marcus P, Chang S, Leitzmann M, et al. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort. *BMC Cancer*. 2009;9:84.
6. Balmain A, Gray J, Ponder B. The genetics and genomics of cancer. *Nat Genet*. 2003;33(Suppl):238-244.
7. de Villiers E, Sandstrom R, zur Hausen H, Buck C. Presence of papillomavirus sequences in condylomatous lesions of the mamillae and in invasive carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res*. 2005;7:R1-R11.
8. Menzo S, Ciavattini A, Bagnarelli P, Marinelli K, Sisti S, Clementi M. Molecular epidemiology and pathogenic potential of underdiagnosed human papillomavirus types. *BMC Microbiol*. 2008;8:112.
9. De Guglielmo Z, Rodríguez A, Ávila M, Veitía M, Fernandes A, Correnti M. Virus de papiloma humano y factores de riesgo. *Rev Venez Oncol*. 2010;22(1):32-38.
10. Correnti M, Medina F, Cavazza M, Rennola A, Avila M, Fernandes A. Human papillomavirus (HPV) type distribution in cervical carcinoma, low-grade, and high-grade squamous intraepithelial lesions in Venezuelan women. *Gynecol Oncol*. 2011;121:527-

- 531.
11. Whiteside M, Siegel E, Unger E. Human Papillomavirus and molecular considerations for cancer risk. *Cancer*. 2008;113(10):2981-2989.
  12. Wredel D, Luqmani Y, Coombes R, Vousden K. Absence of HPV 16 and 18 DNA in breast cancer. *Br J Cancer*. 1992;65:891-894.
  13. Gopalkrishna V, Singh U, Sodhari P, Sharme J, Hedau S, Mandal K, et al. Absence of human papillomavirus DNA in breast cancer as revealed by polymerase chain reaction. *Breast Cancer Res Treat*. 1996;39:197-202.
  14. de Cremoux P, Thioux M, Lebigot I, Sigal-Zafrani B, Salmon R, Sastre-Garau X. No evidence of Human Papillomavirus DNA sequences in invasive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109:55-58.
  15. Di Lonardo A, Venuti A, Marcante ML. Human papillomavirus in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1992;21:95-100.
  16. Hennig EM, Sou Z, Thoresen S, Holm R, Kvinnsland S, Nesland JM. Human papillomavirus 16 in breast cancers of women treated for high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III). *Breast Cancer Res Treat*. 1999;53:121-135.
  17. Yu Y, Morimoto T, Sasa M, Okazaki K, Harada Y, Fujiwara T, et al. Human papillomavirus type 33 in breast cancers in Chinese. *Breast Cancer*. 2000;7(1):33-36.
  18. Damin A, Kara R, Zettler C, Caleffi M, Alexandre C. Evidence for an association of human papillomavirus and breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;84(2):131-137.
  19. Kan C-Y, Iacopetta B, Lawson J, Whitaker N. Identification of human papillomavirus DNA gene sequences in human breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93:946-948.
  20. Akil N, Yasmeen A, Kassab A, Ghabreu L, Darnel A, Moustafa A. High-risk human papillomavirus infections in breast cancer in Syrian women and their association with Id-1 expression: A tissue microarray study. *Br J Cancer*. 2008;99:404-407.
  21. Khan N, Castillo A, Koriyama C, Kijima Y, Umekitas Y, Ohi Y, et al. Human papillomavirus detected in female breast carcinomas in Japan. *Br J Cancer*. 2008;99:408-414.
  22. de León DC1, Montiel DP, Nemcova J, Mykyskova I, Turcios E, Villavicencio V, et al. Human Papillomavirus (HPV) in breast tumors: Prevalence in a group of Mexican patients. *BMC Cancer*. 2009;9:26. doi: 10.1186/1471-2407-9-26.
  23. Heng B, Glenn W, Ye Y, Tran B, Delprado W, Lutze-Mann L, et al. Human papilloma virus is associated with breast cancer. *Br J Cancer*. 2009;101:1345-1350.
  24. Aguayo F, Khan N, Koriyama C, González C, Ampuero S, Padilla O, et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus infections in breast cancer from Chile. *Infect Agent Cancer*. 2011;6:7.
  25. van Dongen J, Langerak A, Brüggemann M, Evans P, Hummel M, Lavender F, et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombination in suspect lymph-proliferations: Report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4 CT98-3936. *Leukemia*. 2003;17:2257-2317.
  26. Headu S, Kumar U, Hussain S, Shukla S, Pande S, Jain N, et al. Breast cancer and human papillomavirus infection: No evidence of HPV etiology of breast cancer in Indian women. *BMC Cancer*. 2011;11:27.
  27. Flores R, Papenfuss M, Klimecki W, Giuliano A. Cross-sectional analysis of oncogenic HPV viral load and cervical intra-epithelial neoplasia. *Int J Cancer*. 2006;118:1187-1193.

## RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (INTRABEAM) TECNICA DE APLICACIÓN. EXPERIENCIA EN LA UNIDAD DE MASTOLOGÍA CLÍNICA LEOPOLDO AGUERREVERE

RICARDO PAREDES H, GERARDO HERNÁNDEZ M, ALECIA COSSON, CLAUDIA GONZÁLEZ C, JUAN HERNÁNDEZ R, IVO RODRÍGUEZ

LA UNIDAD DE MASTOLOGÍA CLÍNICA LEOPOLDO AGUERREVERE, CARACAS, VENEZUELA

### RESUMEN

La radioterapia intra-operatoria como técnica de radioterapia parcial a la mama ha demostrado ser tan efectiva, en pacientes seleccionadas, al compararla con la radioterapia externa convencional. **MÉTODO:** Hemos utilizado el dispositivo *Intrabeam* (Carl Zeiss Surgical Oberkochen, Alemania), para irradiar 74 pacientes, 44 como tratamiento único y 30 como refuerzo. Utilizamos el generador de rayos X al que se le coloca un aplicador esférico cuyo diámetro varía entre 1,5 cm - 5 cm se sitúa en la cavidad del cáncer extirpado con márgenes adecuados, verificados en el momento por anatomía patológica. Luego de la tumorectomía se desarrolla un bolsillo se coloca la esfera, se cierra mediante la colocación de una jareta, asegurando que no exista espacio entre la superficie de la esfera y lecho tumoral. Se protege la piel con retractor bucal, gasa húmeda o puntos de sutura. Se colocan protectores se realiza la radioterapia, con una duración que varía entre 15 y 45 min, dependiendo del diámetro del aplicador esférico. Al terminar el *Intrabeam*, se realiza reconstrucción lecho operatorio y se coloca dren de látex. **RESULTADOS:** El procedimiento ha sido bien tolerado, con un 17 % de los casos con fibrosis pasajera y en 12 % ceroma. No hubo complicaciones mayores. No es necesario colocar protección especial al equipo quirúrgico, ni modificaciones especiales en área operatoria. **CONCLUSIÓN:** En esta presentación preliminar queremos demostrar que la radioterapia intra-operatoria es segura. Su técnica de aplicación sencilla, resultados rápidos, efectivos, pocos efectos secundarios.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, mama, tratamiento, radioterapia, intra-operatoria, *Intrabeam*.

### SUMMARY

Intraoperative radiation treatment as part of partial treatment to the breast has demonstrated to be as effective, in well selected patients, as external radiation. **METHOD:** We have treated 74 patients using the *Intrabeam* Unit (Carl Zeiss Surgical Oberkochen, Alemania), 44 of them have been single treatments and 30 as a boost to external radiation treatment, using an x ray generator with a spherical applicator with diameters that go from 1.5 cm to 5 cm. After the tumor with the adequate margins has been removed and the pathological anatomy laboratory has verified that the margins are free, we proceed to place the proper applicator ensuring that there is no space between the applicator and the tumor bed. The skin edges are protected with oral retractor, wet gauze or stray sutures. Radiation shielding is placed and the radiation therapy is delivered with duration between 15 and 45 minutes. After irradiation we proceed to the reconstruction of the tumor bed and a latex drain is placed. **RESULTS:** The treatment has been well tolerated with only a 17 % transient fibrosis and 12 % of serums. We have had no mayor complications such as dehiscence of the wound, or necrosis of the borders. There is no special need of protection to the surgical area or team. **CONCLUSION:** In this preliminary paper we would like to demonstrate that the intraoperative treatment technique is safe and simple with quick and effective results and few secondary effects.

**KEYWORDS:** Cancer, breast, treatment, radiation therapy, intraoperative, *Intrabeam*.

---

Recibido: 12/08/2014 Revisado: 17/10/2014

Aceptado para publicación: 22/11/2014

Correspondencia: Dr. Ricardo Paredes H. Unidad de Mastología, Clínica Leopoldo Aguerrevere. Av. Río

---

---

Manapire, Parque Humbolt, Caracas, Venezuela. Tel: 0416-6272847 E-mail: raparedesh@gmail.com

---

## INTRODUCCIÓN

La radioterapia externa aplicada a toda la glándula mamaria ha sido uno de los pilares fundamentales en el tratamiento conservador del cáncer de mama <sup>(1)</sup>, con disminución de la recidiva local y mortalidad <sup>(2,3)</sup>.

La radioterapia intra-operatoria (IORT) sustituye las 4 a 6 semanas de radioterapia externa a toda la mama por una sesión única con dosis equivalente durante la cirugía. Además de las ventajas evidentes se asocia a esto que se resuelven los problemas de domicilio lejano, consultas diarias, ausencia de suficientes equipos de radioterapia externa, etc.

Igualmente la irradiación total de la mama tiene efectos secundarios tales como dermatitis, hiperpigmentación, atrofia cutánea, osteorradionecrosis, neumonitis y toxicidad cardíaca, este último en tratamientos radiantes de la mama izquierda. La IORT permite una irradiación directa del lecho tumoral, con menor efecto en los tejidos sanos y órganos adyacentes. En el presente trabajo queremos presentar la técnica de aplicación del *INTRABEAM*, utilizada en la Unidad de Mastología de la Clínica Leopoldo Aguerrevere.

## MÉTODO

Desde Septiembre del 2013 hemos utilizado el dispositivo *INTRABEAM* (*Carl Zeiss Surgical Oberkochen, Alemania*) (Figura 1), que consiste en un pequeño generador de rayos X de baja energía (~20 keV) de 1,6 kg incorporado a un soporte de pie. Este generador tiene una sonda de 10 cm de longitud y 3,2 mm de diámetro en cuya punta posee un blanco de oro (Figura 2).

En la sonda se coloca un aplicador esférico con el diámetro adecuado para cubrir toda la



Figura 1. *Intrabeam* (*Carl Zeiss Surgical*).



Figura 2. Generador de Rayos X.

superficie de la cavidad en el lecho tumoral y así obtener una distribución homogénea de dosis en todos los márgenes. Contamos con aplicadores de diámetros que varían en un rango de 1,5 cm a 5 cm aumentando en 0,5 cm cada uno (Figura 3 y 4).



Figura 3. Aplicadores esféricos.



Figura 4. Generador de Rayos X con aplicador de 3,5 mm de diámetro.

Dicha dosis es individualmente calculada dependiendo del tamaño de la cavidad y por consecuencia del diámetro de la esfera. No necesita modificaciones especiales en el área operatoria ni protección al equipo quirúrgico ya que los rayos X de baja energía interactúan

con el tejido blando entregando toda su energía rápidamente sin tener alta penetración. Tampoco afectan al paciente (Figura 5).

Se ha irradiado utilizando el *INTRABEAM* a 44 pacientes como tratamiento único y a 30 como tratamiento de refuerzo o *boost*.

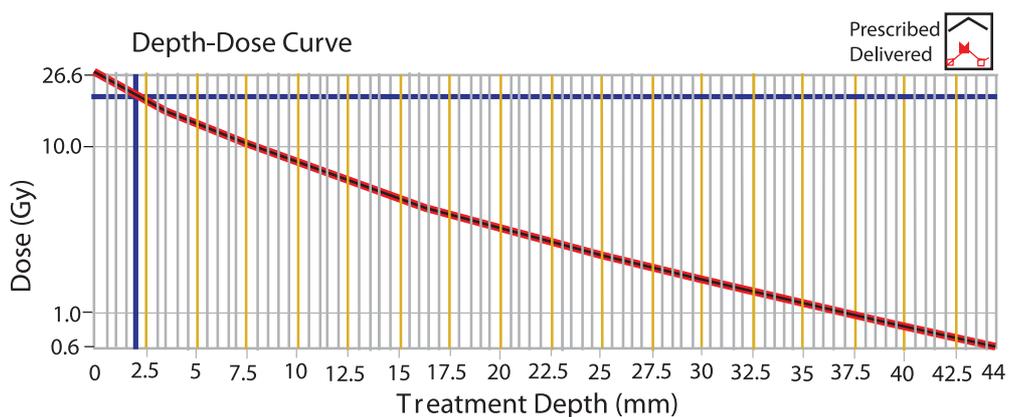


Figura 5. Curva de profundidad en tejido blando (mm) vs., dosis entregada (Gy) (prescripción de 20 Gy a 0 mm).

Se realiza la mastectomía parcial oncológica, con márgenes suficientes y se envía al servicio de anatomía patológica para asegurar la negatividad de los mismos. En los casos de lesiones subclínicas, se envía la muestra primero al servicio de radiología para constatar la resección de la lesión, previa a la colocación de la semilla de yodo 125 (ROLL) o el arpón. Se realiza la biopsia del ganglio centinela (Figura 6).



Figura 6. Extracción del ganglio centinela.



Figura 7. Desarrollo de colgajos.



Figura 8. Prueba de aplicador esférico.

Una vez realizada la tumorectomía y confirmada la negatividad de los márgenes por el servicio de patología, ampliando los mismos de ser necesario, se desarrolla un bolsillo en el lecho tumoral con la finalidad de que el aplicador esférico cubra la cavidad (Figura 7 y 8).

Se cierra dicho bolsillo con una jareta asegurándose que no exista espacio entre la superficie de la esfera y el tejido del lecho tumoral (Figura 9). Se separa la piel suprayacente, ya sea con un retractor bucal, gasa húmeda o puntos de sutura (Figura 10).



Figura 9. Cerrando la jareta.



Figura 10. *Intrabeam* colocado con retractor de aplicador bucal.

Se coloca el *Intrabeam*, se cubre con protectores de plomo y se procede a administrar la radioterapia según los cálculos del físico y del radioterapeuta que se encuentran en el quirófano (Figura 11, 12, 13 y 14).



Figura 11. *Intrabeam* con protectores.

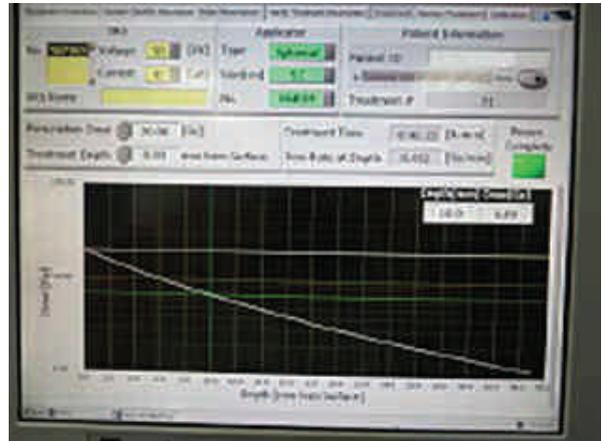


Figura 12. Cálculo de dosis.



Figura 13. Entrega de tratamiento *Intrabeam*.



Figura 14. Monitor de tratamiento *Intrabeam*.

Una vez terminada la radioterapia se retira el dispositivo con la esfera. Colocamos clip de titanio en lecho tumoral y axila. Se reconstruye el lecho tumoral rotando los colgajos del bolsillo antes mencionado. Se deja dren de látex y concluye el procedimiento.

## RESULTADOS

De los 74 pacientes tratados con el *Intrabeam*, 30 pacientes han sido como refuerzo y 44 como tratamiento único. Los efectos secundarios más importantes han sido ceroma en el 12 % de los casos y fibrosis pasajera en 17 %. No ha habido dehiscencia de herida operatoria ni necrosis de los bordes.

Los resultados estéticos han sido excelentes y la satisfacción del paciente y su calidad de vida ha sido estupenda, como lo demuestra el trabajo de tesis de alumnos de 5° año de bachillerato, donde encuestaron a un grupo de nuestros pacientes tratados con radioterapia convencional y con *Intrabeam* y concluyen: “Correspondiente al objetivo general de este proyecto de investigación y relacionando dicho objetivo con los resultados obtenidos después de la realización de la encuesta, se observa que factores como molestia por tatuaje colocado, dolor por la cicatriz producida, dolor de la mama, quemadura en piel, dolor en el brazo o incorporación al trabajo diario representan valores muy pequeños o no existentes para pacientes tratados con *Intrabeam* en comparación con radioterapia externa, cuyos valores son, en algunos casos, altos; generando mucho más confort o estado de comodidad el primer método (radioterapia intra-operatoria) que el segundo (radioterapia externa), aplicadas ambas al cáncer de mama <sup>(4)</sup>.

En ningún caso ha sido necesaria la reintervención del paciente por márgenes comprometidos en la biopsia definitiva.

## DISCUSIÓN

Al analizar la evidencia existente sobre la (IORT) como tratamiento único, en combinación con la radioterapia externa o con esta última modalidad como tratamiento estándar (EBRT), encontramos que la mayoría de los trabajos incluyen una población pequeña, heterogénea o carecen de aleatorización adecuada y suficiente seguimiento.

Veronesi y col., utilizando IORT con electrones (ELIOT) en un estudio de 590 pacientes demostró solo una recidiva del 0,5 % con un seguimiento promedio de 24 meses. Intra y col., <sup>(5)</sup>, utilizando el mismo sistema de IORT, en 355 pacientes evidenció una recidiva de 0,8 % e incluyeron pacientes con contraindicaciones para EBRT como enfermedad de Hodgkin, previamente irradiada, cardiopatía, etc.

Vaidya JS y col., a los 4 años <sup>(6)</sup> tuvo 6 recidivas en el grupo *Intrabeam* y 5 en el grupo *Intrabeam* + EBRT, con un riesgo de 1,2 % (95 % CI 0,53-2,71) en el primer grupo contra 0,95 % (95 % CI 0,39-2,31) en el segundo. La toxicidad general fue similar en ambos grupos, pero las grado 3 mucho mayor en la EBRT. Este estudio concluyó que en pacientes seleccionados la dosis única de radioterapia durante la cirugía debe ser considerada como alternativa a la radioterapia externa convencional.

El TARGIT-A publicó este año <sup>(7)</sup> un seguimiento a 5 años y su primer análisis de sobrevida global. Al comparar el grupo total el riesgo de recidiva a 5 años con TARGIT fue de 3,3 % vs. 1,3 % con la EBRT, no demostrando inferioridad en el TARGIT. El TARGIT prepatología tuvo los mismos resultados que la EBRT (2,1 % vs 1,1 %); pero con el grupo pos-patología la diferencia sí fue significativa (5,4 % vs. 1,7 %). Con respecto a la sobrevida global para cáncer de mama, esta fue similar entre ambos grupos de *Intrabeam* y EBRT (2,6 % vs. 1,9 %), pero las muertes no relacionadas

a cáncer de mama fueron significativamente menores en el TARGIT (1,4 % vs. 3,5 %). Las complicaciones relacionadas a la herida operatoria fueron similares, pero las grado 3 y 4 fueron significativamente menores en la IORT. Concluye que el TARGIT concurrente con tumorectomía es una opción a la EBRT para pacientes cuidadosamente seleccionados.

En la publicación del 2010<sup>(8)</sup>, el Dr. Umberto Veronesi, utilizando radioterapia con electrones (ELIOT), en el Instituto Europeo de Oncología de Milan, con mujeres entre 48-75 años y cáncer de mama menor de 2,5 cm, seguimiento medio de 5,8 años; encontraron 35 recidivas en el grupo IORT vs., 4 con EBRT, con un riesgo de recidiva de 4,4 % vs. 0,4 % respectivamente. La mortalidad fue similar (96,8 % vs. 96,9 %). Muchos menores efectos secundarios en la piel del grupo de radioterapia intra-operatoria. Sugieren como conclusión una mejor selección de pacientes para el IORT.

En esta publicación preliminar, demostramos que la técnica de aplicación del *Intrabeam* utilizada por nosotros, siguiendo los parámetros del estudio TARGIT, con pacientes seleccionados según su protocolo de trabajo prebiopsia, es sencilla, repetible, bien tolerada por la paciente. No necesita dispositivos especiales ni protección adicional en el quirófano o para el equipo de trabajo. Todavía no tenemos resultados con respecto a recidiva, solamente efectos secundarios tempranos.

## REFERENCIAS

1. Veronesi U, Banfi A, Saccozzi R, Salvadori B, Zucali R, Uslenghi C, et al. Conservative treatment of breast cancer: A trial in progress at the Cancer Institute of Milan. *Cancer*. 1977;39(Suppl 6):2822-2826.
2. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981;305(1):6-11.
3. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five years results of a randomized trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1985;312(11):665-673.
4. Chirico S, Paredes R, Soto A. Trabajo de tesis de 5º año de Bachillerato. [Disertación] Caracas, Venezuela: Colegio Emil Friedman; 2014.
5. Intra M1, Leonardi C, Luini A, Veronesi P, Gennari R, Gatti G, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast surgery: Broadening the indications. *Arch Surg*. 2005;140(10):936-939.
6. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): An international, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(973):91-102.
7. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomized trial. *Lancet*. 2014;383(9917):603-613.
8. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Zurrada S, Intra M. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: A study on 1 822 cases treated with electron. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124(1):141-151.

## IMPORTANCIA DE LA PESQUISA DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES MAYORES DE 65 AÑOS

ÁLVARO GÓMEZ RODRÍGUEZ, JESÚS LASTRA, MARÍA JOSÉ ESPINOZA, JUAN RODRÍGUEZ, YAZMÍN VELÁSQUEZ, JOSÉ MUÑOZ, JOSEPMILLY PEÑA, LEIDER CAMPOS

SERVICIOS ONCOLÓGICOS HOSPITALARIOS DEL IVSS, CARACAS, VENEZUELA

### RESUMEN

Revisamos en forma retrospectiva las historias clínicas de 59 pacientes mayores de 65 años de edad, atendidas en nuestro servicio Patología Mamaria SOH IVSS, Hospital Oncológico Padre Machado entre 2006 al 2010, con un seguimiento de 1 a 81 meses, con la finalidad de evaluar la forma de presentación más frecuente del cáncer de mama y el estadio clínico al momento del diagnóstico, observándose que el diagnóstico por mamografía de pesquisa apenas representa el 12 % de las pacientes evaluadas y en el 52,52 % las pacientes presentaron estadios clínicos avanzados.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, mama, ancianas, mamografía, estadios.

### SUMMARY

We reviewed retrospectively the medical records of 59 patients over 65 years of age, viewed and treated in our service SOHIVSS breast pathology cancer The Oncological Hospital Padre Machado from the years 2006 to 2010, with a follow up to 1 to 81 months, in order to evaluate how more frequent occurrence the breast cancer, and how is the clinical stage at the diagnosis moment in our patients, noting that the diagnosis by mammography screening represents only 12 % of the patients evaluated and 52.52 % of all patients had advanced clinical stages.

**KEYWORDS:** Cancer, breast, older, mammography, stage.

### INTRODUCCIÓN

La incidencia anual del cáncer de mama se incrementa con la edad de las mujeres, esto sumado al aumento en la expectativa de vida, trae como consecuencia una mayor frecuencia de esta enfermedad oncológica en el sexo femenino, sobre todo en las que denominamos mujeres de la tercera edad, o ancianas, para los europeos se corresponde mujeres con edades por encima de los 70 años y para los americanos se consideran ancianas mayores de los 65 años de edad <sup>(1,2)</sup>.

Esto ha traído como consecuencia que

---

Recibido: 23/10/2014 Revisado:12/11/2014

Aceptado para publicación: 15/12/2014

---

Correspondencia: Dr. Álvaro Gómez, Servicios Oncológicos Hospitalarios del IVSS, calle Alejandro Calvo Lairet, El Cementerio Caracas, Venezuela.  
E-mail: gomezalvaro579@gmail.com

---

tengamos un grupo importante de mujeres con cáncer de mama por encima de los 65 años de edad, cifras cercanas al 45 % de la totalidad de las pacientes que se diagnostican con esta patología y se consideran pacientes ancianas, representando el 35 % en el grupo de mujeres con edades por encima de los 70 años de edad <sup>(3)</sup>.

El grupo más prevalente de la población femenina para presentar cáncer de mama en algún momento de su vida son el grupo de mujeres con edades por encima de los 65 años de edad <sup>(3)</sup>.

Lo preocupante es que pareciera que la pesquisa y el *screening* con mamografía no se realiza de la misma forma como ocurre en el grupo comprendido entre los 40 y 65 años, observándose que por encima de los 65 años diagnosticamos hasta un 48 % de pacientes con cáncer de mama avanzado y enfermedad a distancia <sup>(4)</sup>.

Al revisar la literatura nacional e internacional por lo general este grupo de pacientes son tratadas en forma incompleta o no reciben el tratamiento adecuado, el que estaría indicado dependiendo del estadio clínico de la enfermedad, la mayoría de las veces por una decisión del equipo multidisciplinario y no tanto por las condiciones o enfermedades comorbidas que suelen acompañar a estas pacientes mayores de 65 años <sup>(2,5)</sup>.

La siguiente revisión retrospectiva de las pacientes tratadas en nuestro servicio tiene la finalidad de valorar la forma de presentación de la enfermedad en este grupo de mujeres y sobre todo establecer la participación o no de este grupo etario en las evaluaciones de pesquisa de cáncer de mama, entendiendo que representan por la edad, un grupo de alto riesgo para la enfermedad.

## MÉTODO

Revisamos las historias clínicas de 59 pacientes por encima de los 65 años de edad, con el diagnóstico de carcinoma de la glándula

mamaria, evaluadas en el Servicio de Patología Mamaria del SOH-IVSS antiguo Hospital Oncológico Padre Machado, en los años comprendidos entre 2006 y 2010. Todas las pacientes estudiadas presentaron el diagnóstico histológico confirmado de carcinoma de la glándula mamaria y el seguimiento realizado fue de 1 a 81 meses. Las pacientes fueron evaluadas de acuerdo edad, tipo histológico, tamaño de la lesión, forma de diagnóstico, estadio clínico al momento del diagnóstico, factores de tipo histológico, receptores hormonales, oncogén (erb 2 neu), tipo de tratamiento quirúrgico, tratamiento sistémico y local, así como evaluamos las recaídas, localización, local, regional, a distancia, y sobrevida global de la enfermedad.

## RESULTADOS

El grupo etario más frecuente de presentación de la enfermedad, en las 59 pacientes evaluadas corresponde en un 64 % al grupo comprendido entre los 65 y 70 años de edad (Figura 1).

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante, representando un 84,74 % de los casos evaluados. Los diferentes tipos histológicos se observan en la Figura 2.

El estadio de la enfermedad, según el método TNM para las pacientes evaluadas, fue el siguiente: estadio I: 13 pacientes (22,03 %),

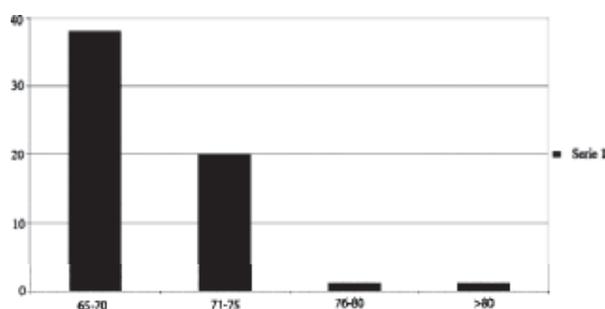


Figura 1. Distribución grupos etarios.

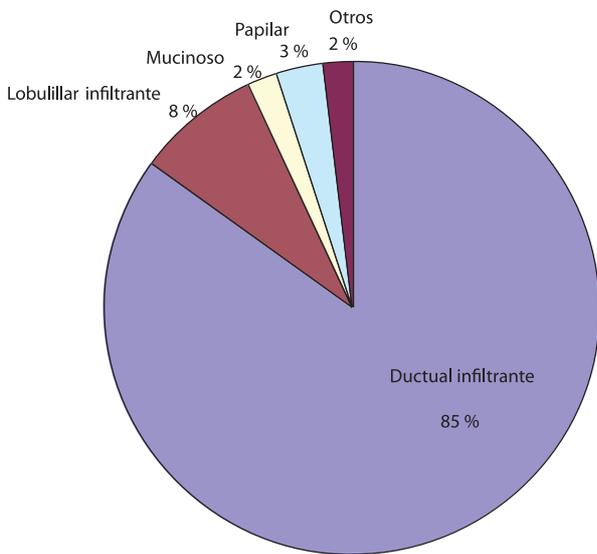


Figura 2. Distribución por grupos histológicos.

estadio IIA: 12 pacientes (12 %), estadio II B: 3 pacientes (5,08 %), estadio III A: 9 pacientes (15,25 %), estadio III B: 13 pacientes (22,03 %), estadio III C: 2 pacientes (3,38 %) y estadio IV: 7 pacientes (11,86 %).

La forma de presentación más frecuente fue que la paciente se palpó el tumor en el autoexamen mamario en un 88,13 % y apenas 11,86 % el diagnóstico se hizo en una mamografía de pesquisa (Figura 3).

El 52,52 % de las pacientes mayores de 65 años que consultaron nuestro servicio presentaron estadios avanzados para la enfermedad estadio III y IV, las pacientes con diagnóstico de la enfermedad con estadio IV, en el 100 % la metástasis fue a nivel óseo, y en una de las 7 pacientes con estadio IV, presentaba enfermedad pulmonar metastásica (14,28 %). La localización más frecuente de enfermedad a distancia en el momento de hacer el diagnóstico de cáncer de mama fue a nivel óseo (100 %).

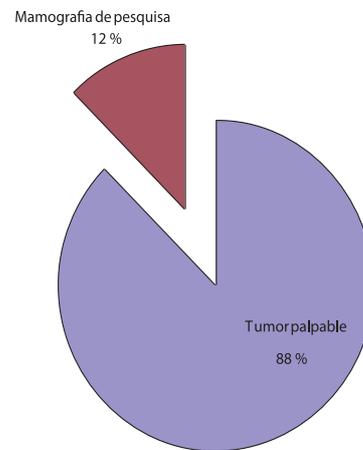


Figura 3. Distribución por formas de presentación.

**Cuadro 1.** Supervivencia libre de enfermedad según Kaplan-Meier de las 59 pacientes mayores de 65 años de edad período comprendido 2006-2010.

Tiempo en supervivencia En meses.	No de orden de aparición de evento	Supervivencia
13	1	0,85
14	2	0,75
29	3	0,72
32	4	0,69
37	5	0,66
55	6	0,61

## DISCUSIÓN

El aumento en la expectativa de vida de la mujer y una mayor frecuencia e incidencia en el diagnóstico del cáncer de mama en pacientes mayores de 65 años de edad, hace que representen más del 50 % aproximadamente de las pacientes que se les diagnostica esta enfermedad <sup>(3)</sup>.

Lo que observamos es que el diagnóstico en pacientes ancianas suele ser tardío y en estadios avanzados, usualmente con masas o tumores

palpables no dolorosos de larga evolución, concluyéndose que la pesquisa mamaria con imágenes, la mamografía anual, no incluyen a las mujeres mayores de 65 años de edad <sup>(1,2)</sup>.

Sobre todo, conociéndose de la utilidad de la pesquisa en estos grupos etarios, donde la mamografía aumenta la sensibilidad diagnóstica de lesiones subclínicas, por tratarse de glándulas mamarias involucionadas y con una menor densidad.

El diagnóstico del cáncer de mama en las pacientes ancianas no difiere su forma de presentación al comparar con otras edades, masas o tumores palpables no dolorosos de larga evolución, lo que hace que el diagnóstico sea en etapas avanzadas.

En nuestra revisión el 52 % consultaron diagnosticándose la enfermedad en estadios avanzados, con un 11 % de pacientes en estadio IV de la enfermedad, similar a series revisadas donde el 9 % de las pacientes al momento del diagnóstico presentaron enfermedad metastásica <sup>(3)</sup>.

La paciente anciana que refiere dolor mamario, retracción o secreción por el pezón, cambios de coloración deben ser motivo de evaluación inmediata por el especialista, debido a la alta prevalencia del cáncer de mama en este grupo <sup>(3)</sup>.

La pregunta que siempre es motivo de discusión hasta cuando realizar mamografía de pesquisa en este grupo de mujeres, creemos un error culminar la pesquisa a los 65 años y solo realizarla cuando este sintomática la paciente <sup>(4)</sup>.

Hay que recordar que durante su vida 1 de 14 mujeres entre los 60 y 79 años puede presentar cáncer de mama, a diferencia de 1 de cada 24 mujeres entre los 40 y 59 años de edad, por eso, la recomendación de continuar la mamografía anual de pesquisa a partir de los 65 años, y continuar hasta que las condiciones de la mujer lo permitan, siempre y cuando conocer que si existe una condición comorbida que limita la expectativa de vida de esa mujer asintomática

para enfermedades mamarias a menos de 5 años hay autores que consideran no continuar la pesquisa <sup>(4)</sup>.

La supervivencia libre de enfermedad en las pacientes mayores de 65 años edad a los 5 años suele ser superior al 80 % aun en casos con metástasis regionales (axilares), en nuestra revisión fue de un 61 % <sup>(3,4)</sup>.

Se confirma que en este grupo de pacientes la enfermedad, el cáncer de mama, se diagnostica en estadios avanzados, algo que no se ha modificado en los últimos años. Por lo cual insistir que la pesquisa del cáncer de mama debe ser en forma anual a partir de los 40 años de edad, realizarla de forma ininterrumpida, sin límite de edad para dejar de hacer la pesquisa, siempre y cuando las condiciones de la paciente lo permitan, y que al momento del diagnóstico del cáncer de mama, a la paciente se le pueda realizar el tratamiento indicado para el estadio de la enfermedad, independientemente de la edad que tenga la paciente.

## REFERENCIAS

1. Roseano M, Calligaris L, Erasmo R, Sandri P, Bortul M. Management of breast cancer in geriatric age: Observations on 164 cases. *Ann Ital Chir.* 1998;69(5):587-594.
2. Pacheco C, Barrios G, Tejada A, Snijder L, Contreras A, Moreno L, et al. Tratamiento del cáncer de mama en pacientes ancianas. *Rev Venez Oncol.* 2000;12(2):56-66.
3. Holmes C, Hyman M. Diagnosis and treatment of breast cancer in the elderly. *CA Cancer J Clin.* 2003;53(4):227-244.
4. Hwang ES, Cody HS 3rd. Does the proven benefit of mammography extend to breast cancer patients over age 70? *South Med J.* 1998;91(6):522-526.
5. Kaur P, Santillana A, McGuire K, Turaga K, Shamehdi C, Meade T, et al. The surgical treatment of breast cancer in the elderly: A single institution comparative review of 5 235 patients with 1 028 patients > 70 years. *Breast J.* 2012;18:428-435.

## MELANOMA DE CLÍTORIS LOCALIZACIÓN POCO FRECUENTE. CASO CLÍNICO REVISIÓN DE LA LITERATURA

MARÍA FOO, LORETTA DI GIAMPIETRO, SUNNANGELA ESCALONA, CARMEN LÓPEZ,  
CARLOS DE PACE, FRANCISCO MEDINA

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO (IVSS). CARACAS, VENEZUELA

### RESUMEN

El melanoma vulvar representa la segunda patología maligna en esta región anatómica, corresponde a 8 %-10 % de todas las neoplasias malignas de la región vulvar y 1,3 %-2,3 % de todos los melanomas en la mujer. Paciente de 61 años quien consulta por lesión hiperpigmentada en clítoris, de 5 cm x 3 cm, reportándose biopsia definitiva diagnóstico de melanoma vulvar de clítoris (Breslow estadio IV). Se indica tratamiento de adyuvancia a base de temozolamida, cisplatino, interferón alfa. El tratamiento debe individualizarse en cada paciente dependiendo de la extensión de la enfermedad, las características de la paciente y riesgo quirúrgico, asimismo, tener en consideración que presenta un bajo índice de supervivencia y alta tasa de recidiva. La última casuística de melanoma vulvar reportada, en nuestro Hospital fue en el año 1996, con 17 casos de los cuales ninguno se evidenció en clítoris, lo cual se reporta este caso clínico.

**PALABRAS CLAVE:** Melanoma, vulvar, Breslow, tratamiento, clítoris.

### SUMMARY

Vulvar melanoma is second malignant pathology in this anatomic region, first squamous cell carcinoma; so it is suggested that corresponds to 8 %-10 % of all malignant neoplasms of the vulvar region and 1.3 % - 2.3 % of all melanomas in women. 61-year-old who consults for hyperpigmented lesion clitoris, about 5 cm x 3 cm, reporting definitive diagnosis by biopsy vulvar melanoma of clitoris (Breslow stage IV) is presented. Treatment based adjuvant temozolomide, cisplatin and interferon alfa is indicated. In this clinical entity treatment should be individualized for each patient depending on the extent of disease, the characteristics of the patient and, likewise take into consideration surgical risk having a low survival rate and high rate of recurrence. The last casuistry of vulvar melanoma reported in Oncologic Hospital Service (IVSS) was in the year 1996, 17 cases of which none was evident in clitoris, why this clinical case reports.

**KEY WORDS:** Melanoma, vulvar, Breslow, treatment, clitoris.

---

Recibido: 15/10/2014 Revisado: 14/11/2014

Aceptado para publicación: 20/12/2014

Correspondencia: Dra. María Foo. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Urbanización Los Castaños, Calle

---

Alejandro Calvo Lairer, Planta Baja, El Cementerio,  
Caracas, Venezuela. Tel: 0414-1125759. E-mail:  
mariafoo.g@gmail.com

---

## INTRODUCCIÓN

**L**os melanomas vulvares son poco frecuentes, representan la segunda patología maligna de esta región anatómica, siendo la primera el carcinoma de células escamosas; asimismo, se plantea que corresponde un 8 %-10 % de todas las neoplasias malignas de la región vulvar y el 1,3 %-2,3 % de todos los melanomas en la mujer<sup>(1)</sup>. Tienen una mayor prevalencia en mujeres posmenopáusicas, la mayoría no presenta síntomas, salvo la presencia de una lesión pigmentada, nódulo o masa en la región genital<sup>(2)</sup>. El diagnóstico es anatomopatológico y se debe biopsiar toda lesión vulvar que surja de *novo* o cualquier cambio en una lesión preexistente. La microestadificación tumoral constituye el principal factor pronóstico. Es una entidad que presenta un bajo índice de supervivencia y alta tasa de recidiva. El tratamiento debe individualizarse en cada paciente dependiendo de la extensión de la enfermedad, las características de la paciente y el riesgo quirúrgico<sup>(3)</sup>. La última casuística de melanoma vulvar reportada en los Servicios Oncológicos Hospitalarios (IVSS) fue en el año 1996, con 17 casos de los cuales ninguno se evidenció en clítoris, motivo por el cual se reporta el presente caso clínico.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 61 años de edad, raza blanca, sin antecedentes familiares de interés, antecedentes personales de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 actualmente controladas. Refiere enfermedad actual de 6 meses de evolución, cuando comienza a presentar lesión hiperpigmentada, ulcerada en región central de vulva, asimismo, prurito y sangrado ocasional en área de lesión antes descrita, motivo por el cual acude a médico quien realiza toma de muestra para biopsia que

reporta melanoma nodular (no se logra interpretar Clark y Breslow), acude a nuestro centro donde se realiza revisión institucional de dicha biopsia, reportándose melanoma nodular (necrosis extensa, no se logra evaluar Clark y Breslow). Al examen físico de ingreso se evidencia cuello simétrico, sin adenopatías, mamas simétricas, sin adenopatías, abdomen blando, depresible, no doloroso a la palpación superficial ni profunda, no visceromegalias, ginecológico genitales externos se evidencia lesión nodular en región de clítoris de color violáceo, aproximadamente 5 cm x 3 cm de diámetro, de bordes irregulares, superficie heterogénea, no dolorosa a la palpación; especuloscopia paredes vaginales sin lesiones macroscópicas, colposcopia insatisfactoria, ácido acético negativo; tacto vagina normotérmica, normoelástica, sin lesiones; tacto rectal: sin lesiones.

Estudios de extensión los cuales reportan: cistoscopia: dentro de límites normales; CTPET: CT corporal: adenomegalias a nivel pretraqueal y a nivel del espacio prevascular de mediastino anterosuperior, la de mayor tamaño 1,4 cm, adenomegalias retroperitoneales paraaórticas a predominio izquierdo de 1,3 cm, en excavación pélvica no se visualizan masas ni colecciones, existen adenomegalias ilíacas, obturatrices e inguinales bilaterales a predominio derecho midiendo la mayor 2,1 cm en región inguinal. PET CORPORAL: aumento de la captación del radio-trazador FDG (18-Fluorodesoxiglucosa) a nivel prevascular (SUV 3,8) y pretraqueal derecha (SUV 5,6) que se correlaciona con adenopatías compatible con proceso neoplásico activo, aumento de la captación del radio-trazador FDG en retroperitoneo (SUV 10,3) en relación con adenopatías así como a nivel de la cadena ilíaca derecha (SUV 14,5), obturatrices bilaterales, inguinales (SUV 6,9) y en vulva (SUV 14,6) compatibles con proceso neoplásico activo, pelvis con distribución del radio-trazador y en extremidades normales.

Se realiza resección local amplia de la lesión y se obtiene resultado de biopsia definitiva que reporta: melanoma invasor de clítoris y periclitoral, tipo nodular, nivel de Breslow 35 mm, tamaño del tumor 4,5 cm diámetro y 3,5 cm de longitud, ulceración extensa presente en 90 % de la superficie, 8 mitosis /mm<sup>2</sup> de tejido, Clark modificado nivel IV, invasión linfática presente, microsateletosis presente en base de la lesión, linfocitos escasos intratumorales y

peritumorales infiltrando al tumor, angiogénesis presente, infiltración perineural no observada, bordes de resección: lateral sin neoplasia, con margen de 1,2 cm y 1 cm, borde profundo con evidencia de neoplasia. Características intrínsecas del melanoma: patrón expansivo, multinodular con presencia de células epitelioides algunas pleomórficas, amelánico 60 % y porción melánica de patrón fusiforme y epiteliode en un 40 % de la lesión.



Figura 1. Imagen pediculada de 5 cm diámetro en región de clítoris.



Figura 3. Imagen posterior a la resección quirúrgica.



Figura 2. Estudio macroscópico: lesión ulcerada, color pardo claro con áreas pigmentadas. A la izquierda sin seccionar y a la derecha pieza seccionada, color heterogéneo y blanda con superficie irregular.

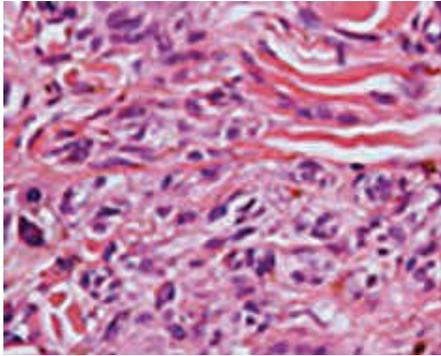


Figura 4. Melanocitos atípicos disecando haces de colágeno con mitosis atípicas.

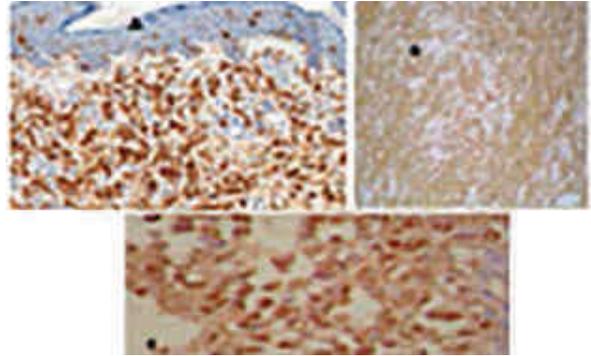


Figura 5. Inmunohistoquímica positivos a: Figura A: melan a. Figura B: proteína s-100. Figura C: hmb-45.

Se concluye como diagnóstico definitivo un melanoma vulvar de clítoris (Breslow estadio IV).

En vista de hallazgos reportados en la biopsia definitiva y en el CTPET, se discute caso clínico en conjunto con el servicio de oncología médica, donde se decide indicar tratamiento a base de cisplatino, temozolamida, interferón alfa, cada 28 días por 06 ciclos, luego terapia de mantenimiento con interferón alfa y temozolamida según respuesta y tolerancia. Asimismo, realizar estudio de mutación C-KIT.

Actualmente paciente recibiendo tratamiento de adyuvancia, sin complicaciones.

## DISCUSIÓN

El melanoma de vulva fue descrito originalmente por Hewitt en 1861, aunque es una lesión rara, corresponde al segundo cáncer invasor más frecuente que aparece en esta región, representa el 8 %-10 % de todas las neoplasias malignas de la región vulvar y el 1,3 %-2,3 % de todos los melanomas en la mujer <sup>(1)</sup>. La clasificación de la FIGO usada para cáncer de vulva no es aplicable para melanomas. Se han empleado varios sistemas de microestadificación entre los que destacan el sistema de Clark y Breslow para melanomas

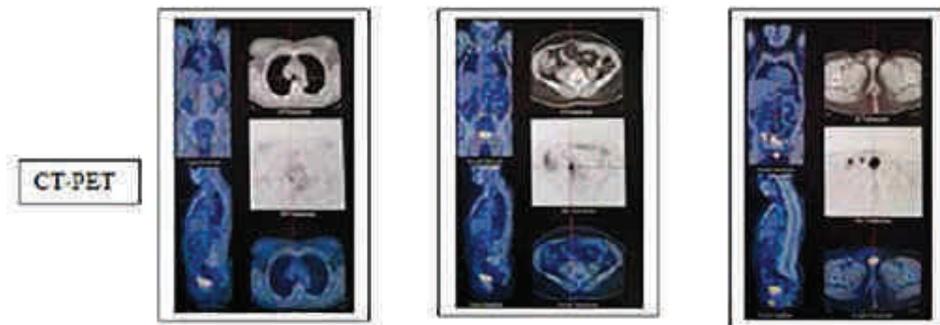


Figura 6.

cutáneos y la modificación de Chung para el melanoma vulvar <sup>(4,5)</sup>. En 1969, Clark y col., establecieron 5 niveles de invasión tumoral en el melanoma cutáneo basados en el grado de penetración tumoral del tejido conectivo dérmico y su correlación con el pronóstico <sup>(6)</sup>. Un año después, Breslow publica un nuevo sistema de microestadificación con el empleo del grosor tumoral como marcador pronóstico más importante <sup>(7)</sup>. Varios estudios publicados durante las 2 décadas posteriores encuentran que los sistemas de microestadificación de Clark y Breslow son técnicas precisas y reflejan la historia natural de la enfermedad. No obstante, se encontró que la clasificación de Clark es subjetiva y arbitraria para el melanoma vulvar, porque el tejido subepitelial del clítoris y labios difieren en la morfología del resto de la piel corporal <sup>(5,8)</sup>. Chung y col., crearon un sistema de Clark modificado designado específicamente para el estadiaje del melanoma vulvar. En diferentes revisiones realizadas se han comparado los sistemas de macro y microestadificación en el melanoma vulvar. Los sistemas de microestadificación de Breslow y Chung parecen ser más precisos que el sistema Clark y son los más frecuentemente empleados <sup>(9)</sup>.

El melanoma de vulva es más frecuente en mujeres blancas comparada con mujeres afroamericanas o asiáticas. La mayor parte de los estudios informan de una edad media al diagnóstico > 60 años. Los dos factores de riesgo antes mencionados coinciden con nuestro caso. Los síntomas del melanoma vulvar son similares a otros cánceres vulvares <sup>(10)</sup>. El hallazgo de un nódulo o masa es el síntoma más frecuente, seguido de sangrado vulvar o prurito genital. Muchas pacientes están asintomáticas excepto por la presencia de una lesión pigmentada que puede estar aumentando de volumen. La mayoría de los melanomas de la vulva se localizan en labios mayores, menores <sup>(2)</sup>. Aunque la localización de la lesión varía, algunos autores

defienden que dicho factor se correlaciona con el pronóstico, la ubicación lateral tiene un mejor pronóstico y la localización medial tiene mayor índice de recurrencia local. Este hecho se explica por la dificultad técnica de una resección amplia de la parte más medial de la vulva, limitada por la vagina y particularmente por la uretra <sup>(11)</sup>. En relación con los factores pronósticos que influyen en la sobrevida, riesgo de metástasis inguinales y riesgo de recurrencia han sido identificados los siguientes: <sup>(12-17)</sup>

1. Características demográficas
  - Raza blanca
  - Edad avanzada al momento del diagnóstico
  - Historia familiar de melanoma
2. Aspectos anatómicos
  - Metástasis inguinales
  - Localización de la lesión (central vs. lateral)
3. Características del tumor
  - Angioinvasión
  - Invasión del espacio linfoscavular
  - Índice mitótico elevado
  - Tipo histológico
  - Amelanosis macroscópica
  - Grosor del tumor
  - Ulceración

En el melanoma vulvar, el tratamiento en la enfermedad temprana es la cirugía, sin embargo, en el caso de pacientes con enfermedad avanzada con riesgo de recurrencia como lo es nuestro caso se planteó tratamiento adyuvante. Estudios actualmente en fase II han demostrado que el uso de temozolamida en estos casos se asocia con una mayor mejora en la supervivencia global, y en la supervivencia libre de progresión. El perfil de seguridad aceptable, los beneficios de calidad de vida, la capacidad de penetrar en el SNC, y la facilidad de la administración sugieren que temozolomida podría desempeñar un papel importante en la futura gestión de esta enfermedad <sup>(18)</sup>. Asimismo, en relación con el interferón alfa como tratamiento adyuvante su uso se recomienda en pacientes con factores

de riesgo para recurrencia, con lo que se ha logrado aumentar el índice de supervivencia libre de recurrencia a cinco años y mejorar la supervivencia global <sup>(19)</sup>.

El índice de supervivencia a los 5 años en el melanoma vulvar, varía entre el 8 % y el 55 %, con una media del 36 %. La probabilidad de recurrencia local es del 30 %-50 % <sup>(11)</sup>. El lugar más frecuente de recurrencia es la región inguinal, seguido del periné, recto, vagina, uretra y cérvix. En pacientes que desarrollan recurrencia de la enfermedad, el intervalo libre entre el final de la terapia inicial y la recurrencia local varía entre 1 mes y 14 años, con una media de 1 año <sup>(11)</sup>. El índice de supervivencia a los 5 años tras la recurrencia es inferior al 5 %. Las pacientes que fallecen por la enfermedad lo hacen secundariamente a la enfermedad metastásica generalizada. Los lugares más frecuentes de metástasis son los pulmones, el hígado y el cerebro. Otros lugares menos frecuentes son el miocardio, los riñones, las glándulas suprarrenales, el estómago y los nódulos linfáticos retroperitoneales <sup>(9,11)</sup>.

## REFERENCIAS

- Dunton C, Kantzky M, Hanau C. Malignant melanoma of the vulva: A review. *Obstet Gynecol Survey*. 1995;50:739-746.
- Piura B, Egan M, Lopes A, Monaghan JM. Malignant melanoma of the vulva: A clinic-pathological study of 18 cases. *J Surg Oncol*. 1992;50(4):234-240.
- Blessing K, Kernohan NM, Miller ID, Nafussi AI. Malignant melanoma of the vulva: Clinic pathological features. *Int J Gynecol Cancer*. 1991;1:81-87.
- Ghurani GB, Penalver MA. An update on vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(2):294-299.
- Phillips GL. Current management of vulvar melanoma. *Oncology*. 1990;4(9):61-64.
- Woolcott RJ, Henry RJW, Houghton CR. Malignant melanoma of the vulva. Australian experience. *J Reprod Med*. 1988;33(8):699-702.
- Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970;172(5):902-908.
- Tasseron E, Van der Esch E, Hart AA, Brutel de la Rivière G, Aartsen EJ. A clinic pathological study of 30 melanomas of the vulva. *Gynecol Oncol*. 1992;46(2):170-175.
- Chung AF, Woodruff JM, Lewis JL. Malignant melanoma of the vulva. *Obstet Gynecol*. 1975;45(6):638-646.
- Ragnarsson-Olding BK, Kanter-Lewensohn LR, Lagerlog B, Nilsson BR, Ringborg UK. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25 year study of 219 Swedish females: Clinical observations and histopathology features. *Cancer*. 1999;86(7):1273-1284.
- Podratz KC, Gaffey TA, Symmonds RE, Johansen KL, O'Brien PC. Melanoma of the vulva: An update. *Gynecol Oncol*. 1983;16(2):153-168.
- Irvin WP Jr, Legallo RL, Stoler MH, Rice LW, Taylor PT Jr, Andersen WA. Vulvar melanoma: A retrospective analysis and literature review. *Gynecol Oncol*. 2001;83(3):457-465.
- Raspagliesi F1, Ditto A, Paladini D, Fontanelli R, Stefanon B, Dipalma S, et al. Prognostic indicators in melanoma of the vulva. *Ann Surg Oncol*. 2000;7(10):738-742.
- Verschraegen CF, Benjapibal M, Supakrapongkul W, Levy LB, Ross M, Atkinson EN, et al. Vulvar melanoma at the MD Anderson Cancer Center: 25 years later. *Int J Gynecol Cancer*. 2001;11(5):359-364.
- Trimble EL, Kosary C, Mooney M, Saxman S. Melanoma of the female genital tract. En: Gershenson DM, editor. *Gynecologic Cancer*. EE.UU: Elsevier; 2004.p.931-939.
- Creasman WT, Phillips JL, Menck HR. A survey of hospital management practices for vulvar melanoma. *J Am Coll Surg*. 1999;188(6):670-675.
- Balch CM1, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17 600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19(6):3622-3634.
- Middleton MR1, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized Phase III study of temozolomide vs. dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2000;18(1):158-166.
- Medina-Villaseñor EA, Hernández-Aten D, Román-Bassaure E, Torres-Lobatón A. Melanoma de vulva, revisión de los factores pronósticos. *Gamo*. 2007;6(5):134-139.

## CONDROSARCOMA MESENQUIMÁTICO EXTRAESQUELÉTICO DE REGIÓN CERVICAL

ANYELIN FERNÁNDEZ, WILFREDO PERFETTI, RAMÓN TELLEZ, JUAN SCARTON, DANIEL VERDECCHIA, PEDRO SARMIENTO, EDUARDO GUBAIRA, EDDY V. MORA

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO". UNIVERSIDAD DE CARABOBO. VALENCIA, VENEZUELA

### RESUMEN

**OBJETIVO:** El condrosarcoma mesenquimático extraesquelético es una variante inusual de condrosarcoma, representa el 0,15 % de los tumores intracraneales, correspondiendo el 6 % de todos los condrosarcomas de la base del cráneo. Las anomalías cromosómicas descritas son en la región 12q13-15, así como anomalías numéricas en los cromosomas 5, 7, 8 y 18, semejantes a otras neoplasias condroides, ocasionando problemas en el diagnóstico diferencial. Presentamos este caso clínico, enfatizando sus dificultades diagnósticas y hallazgos patológicos. **CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 24 años, con aumento de volumen latero cervical derecho de 2 meses de evolución de 10 cm x 6 cm., RNM: LOE cervical derecho, hiperdenso, que se extiende hasta C3. La biopsia con aguja gruesa, concluyó; neoplasia maligna de células redondas, compatible con condrosarcoma mesenquimático. El examen inmunohistoquímica demostró: vimentina y CD 99 positivo focalmente en células redondas y S-100 marcó las células neoplásicas y cartilago más diferenciado. **CONCLUSIÓN:** Esta es una neoplasia de adultos jóvenes, entre los 20 y 30 años. Radiológicamente puede simular un meningioma e histológicamente un tumor vascular o de células pequeñas y redondas. Los focos de diferenciación condroide son esenciales para el diagnóstico diferencial. La inmunohistoquímica, no siempre permite reconocerlo de otros sarcomas. Estudios en osteocondromas y condrosarcomas, revelaron alteraciones genéticas en la región 11;22, importante en su patogénesis. Debe tenerse en cuenta en el diagnóstico de los tumores de células redondas y pequeñas en pacientes jóvenes.

**PALABRAS CLAVE:** Condrosarcoma, mesenquimático, extra-esquelético, células redondas, tejidos blandos.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** The mesenchymal condrosarcoma extra-skeletal is an unusual variant of condrosarcoma, represents the 0.15 % of the intra-cranial tumors, corresponding 6 % of all condrosarcomas of the base of the skull. The described chromosome anomalies are in the region 12q13-15, as well as numerical anomalies in chromosomes 5, 7, 8 and 18, chondroides resemblances to others cancer, causing problems in the diagnosis differential. We presented this clinical case, emphasizing its difficulties you diagnosis and pathological findings. **CLINICAL CASE:** Feminine patient of 24 years old, with increase of cervical lateral volume straight of 2 months of evolution of 10 cm x 6 cm, RMN: Cervical LOE, straight hyper dense, extends until C3. The biopsy with heavy needle, concluded: Tumor malignant of round cells, compatible with condrosarcoma mesenchymal. The immunohistochemistry examination demonstrated: Vimentin and 99 CD positive focally in round cells and S-100 marked to the cells and differentiated cartilage more. **CONCLUSIONS:** This is one tumor of young adults, between the 20 and 30 years. Radiological it can simulate meningioma histological and a vascular tumor or of small and round cells. The centers of chondroides differentiation are essential the diagnosis to differentiate. The immunohistochemistry, not always allows recognizing of others sarcomas. Studies in osteochondromas and condrosarcomas, revealed genetic alterations in the region 11;22, important in their pathogenesis. It must consider in the diagnosis of the tumors of round and small cells in young patients.

**KEY WORDS:** Condrosarcoma, mesenchymal extra-skeletal, round cells, soft weaves.

---

Recibido: 26/08/2014 Revisado: 12/11/2014

Aceptado para publicación: 23/12/2014

Correspondencia: Dra. Anyelín Fernández. Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño" Campus

---



---

Universidad de Carabobo, Venezuela. Tel:04144949063.  
E-mail:anvifegu@gmail.com.

---

## INTRODUCCIÓN

**L**os condrosarcomas representan un grupo de tumores diferenciados en dos tipos: esqueléticos (central) y extra-esqueléticos (periféricos) <sup>(1,2)</sup>.

En el condrosarcoma esquelético están incluidos los tipos histológicos: convencional, indiferenciados, mesenquimáticos y un subtipo de células claras <sup>(3)</sup>, sin embargo, el condrosarcoma mesenquimático puede encontrarse en tejidos duros y blandos, fue descrito por primera vez por Linchestein y Bernstein en 1959 <sup>(4)</sup>, considerándolo como un tumor maligno raro y tiende a ocurrir 2 a 3 veces más comúnmente en huesos que en sitios extra-esqueléticos <sup>(5)</sup>.

El condrosarcoma mesenquimático puede presentarse en cualquier parte del cuerpo incluyendo órbita, vísceras, meninges, cerebro, maxilar, costillas y pulmón <sup>(6)</sup>, caracterizado por la presencia de áreas celulares densas compuestas por células mesenquimales redondas o alargadas con focos de diferenciación condroblástica <sup>(7)</sup>.

Este tumores muy raro y comprende menos del 2% de los condrosarcomas y afecta a la población infantil, y a los adultos jóvenes a diferencia de los condrosarcomas convencionales, hombres y mujeres son igualmente afectados <sup>(8)</sup>.

El diagnóstico de condrosarcoma mesenquimático extraesquelético es complejo debido a la variedad de diagnósticos diferenciales específicamente por tratarse de una patología confinada al grupo histológico de células redondas pequeñas y en la inmunohistoquímica los condrosarcomas mesenquimales pueden presentar focalmente positividad para CD99 y lo que los diferencia de un sarcoma de Ewing es la presencia de islotes condroides en el tejido <sup>(9)</sup>.

El planeamiento y ejecución adecuada de la biopsia para establecer el diagnóstico son cruciales. Una biopsia inadecuada puede llevar

a un diagnóstico erróneo, con consecuencias desastrosas para el paciente.

## CASO CLÍNICO

Se trató de paciente femenina de 25 años de edad quien inició enfermedad actual en el año 2007, presentando aumento de volumen y dolor de leve intensidad en región de la nuca. Paciente asintomática con tumor palpable de aproximadamente 10 cm x 10 cm, en base del cráneo extendiéndose a región latero-cervical derecha (Figura 1).



Figura 1. Examen físico: vista lateral derecha y vista posterior.

Por este motivo se le realizó estudios imaginológicos como resonancia magnética nuclear (RMN) identificándose lesión ocupante de espacio (LOE) de bordes regulares que mide 10 cm x 6 cm, ubicado en región cervical profunda posterior y lateral derecha desde la base del cráneo hasta C3, de bordes regulares hiperintensa, con compresión de estructuras vasculonerviosas, pudiendo corresponder a un proceso sarcomatoso, sin descartar otro proceso de tipo neurofibroma (Figura 2).

Posteriormente se le realizó tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo que concluye: lesión tumoral de densidad mixta con zonas de densidad de partes blandas y calcificaciones de 10 cm x 7 cm en región occipital derecha. En TAC

de cuello se evidencia LOE en partes blandas de región cervical posterior derecha con extensión a región occipital en relación con diagnóstico



Figura 2.

conocido de la paciente de condrosarcoma (Figura 3).

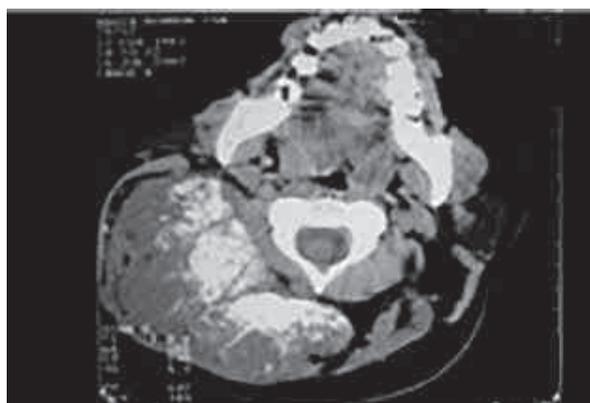


Figura 3.

### HALLAZGOS HISTOLÓGICOS

Se le realizó biopsia con aguja gruesa, evaluando cortes histológicos de 2 micras, coloreados con hematoxilina y eosina, observándose neoplasia conformada predominantemente por células redondas pequeñas de núcleos redondos hiperocrómicos sin nucleolos evidenciables y escaso citoplasma indiscernible, las células se disponen difusamente o separadas por

abundantes vasos de aspecto hemangiopericítico, adicionalmente se observa alternando área con mayor densidad con otras de menor densidad en las cuales se identifica un material homogéneo anfífilo irregular, en un extremo se observa una matriz cartilaginosa hialina con focos de condrocitos maduros, calcificaciones irregulares y osificación endocondral, concluyendo: neoplasia maligna de células redondas compatible con condrosarcoma mesenquimático de región de la nuca. (Figura 4, 5, 6 y 7)

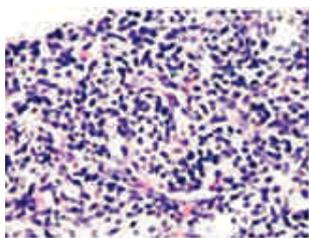


Figura 4

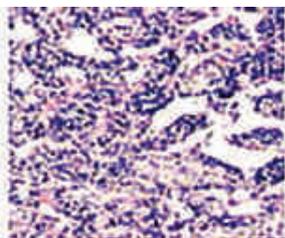


Figura 5

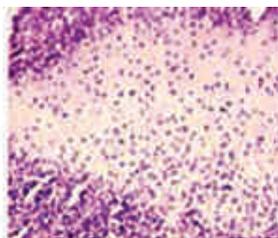


Figura 6

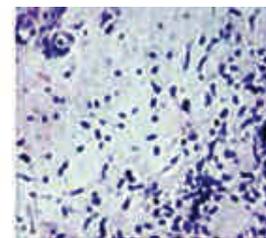


Figura 7

## HALLAZGOS INMUNOHISTOQUÍMICOS

Mediante el método de avidina-estreptavidina, y utilizando el método de recuperación de antígenos se realizó la investigación de vimentina, EMA, Fly 1, CD34, sinaptofisina, enolasa, CD99, QAE1/AE3. Se observó inmunomarcaje en las células neoplásicas con S-100, focalmente con vimentina y CD99. Diagnóstico: tumor en región cervical: condrosarcoma mesenquimal. Lo que confirma el diagnóstico histológico realizado previamente.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Previo al tratamiento quirúrgico se observó en angiografía de cráneo: LOE de partes blandas de región cervical derecha con extensión a región occipital irrigado superiormente por ramas de la arteria occipital e inferiormente por una rama de la arteria subclavia que podría tratarse del tronco costo cervical (Figura 8).

El tratamiento fue basado en la resección quirúrgica, practicando resección marginal por la extensión del tumor adherido a la apófisis de vértebras cervicales C1, C2 y C3. (Figura 9).

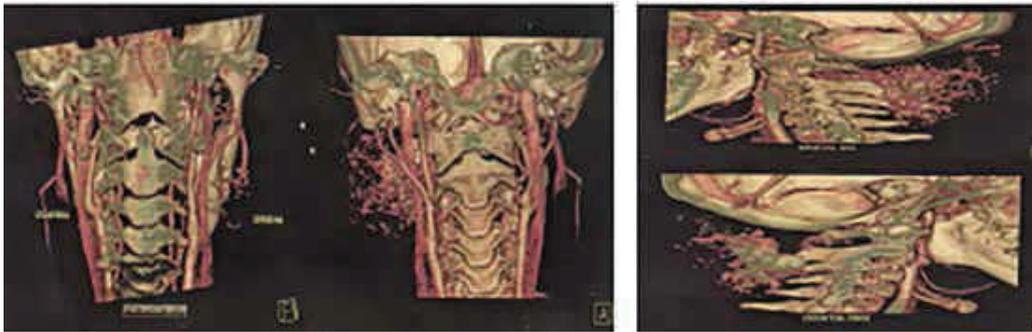


Figura 8. Corte posterior y sagital.



Figura 9. Vista macroscópica del tumor: anterior y posterior.

Diagnóstico definitivo: condrosarcoma mesenquimático extra-esquelético. Confirmado

por biopsia definitiva.

## DISCUSIÓN

El condrosarcoma mesenquimático es un tumor raro con publicaciones poco frecuentes y más aún si se trata del tipo extra-esquelético<sup>(10,11)</sup>, presentándose en un alto porcentaje de tipo esquelético, tal como fue descrito en una revisión de 111 casos, de los cuales 72 de los tumores ocurrieron en sitios esqueléticos, y de estos 22 afectaron los huesos craneofaciales, y solo 39 tumores fueron extra-esqueléticos<sup>(11)</sup>, demostrándose así que la localización de los tumores condrosarcoma mesenquimático es frecuente en cabeza y cuello, como fue descrito en este caso clínico.

La histología consiste generalmente en un patrón bimórfico compuesto por una proliferación de células fusiformes o redondas indiferenciadas, con nidos de diferenciación cartilaginosa hialina<sup>(12-14)</sup>.

Estas células redondas pequeñas indiferenciadas asumen una gran cantidad de tumores correspondiendo al diagnóstico diferencial de esta neoplasia que varía según la edad, la localización y el estudio inmunohistoquímico.

Dentro del grupo de tumores de células redondas pequeñas según el grupo etario se encuentran en infantes: sarcoma de Ewing/PNET, neuroblastoma periférico (tipo clásico), rhabdomyosarcoma, tumor desmoplásico, linfomas no Hodgkin, leucemias, osteosarcoma y condrosarcoma mesenquimáticos<sup>(15)</sup>.

En los adultos los tumores de células redondas pudieran corresponder a carcinoma de células pequeñas azules (indiferenciado neuroendodérmico), linfomas de células grandes, carcinoma neuroendocrino cutáneo, melanoma de células pequeñas, sarcoma granulocítico, entre otros<sup>(16)</sup>.

De todos los tumores de células redondas existentes, el diagnóstico diferencial de condrosarcoma mesenquimático incluye: condrosarcoma mixoide, hemangiopericitoma,

sarcoma de Ewing/ PNET, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma embrionario, linfomas, cordoma condroide, sarcoma sinovial, osteosarcoma, sarcoma granulocítico, entre otros<sup>(17)</sup>.

Debido a esta variedad de diagnóstico diferenciales con similitud histológica entre ellos, la inmunohistoquímica se hace necesaria para establecer con precisión el diagnóstico anatomopatológico en los tumores malignos de células redondas (TMCR) es importante por las implicaciones en la clínica, terapéutica, y pronóstico de los pacientes con estas neoplasias. La necesidad de combinar en lo posible el estudio ultra estructural e inmunohistoquímico de los TMCR ha sido enfatizada por algunos investigadores<sup>(18)</sup>.

En los tumores condrosarcomas mesenquimáticos extra-esqueléticos los focos de diferenciación condroblástica muestran positividad para S100 y las células primitivas mesenquimales muestran positividad para enolasa neurona específica y vimentina. Los avances de la inmunohistoquímica relacionados con la recuperación antigénica por el calor, han transformado esta metodología en el arma más poderosa con la que cuenta el patólogo para el diagnóstico de las neoplasias<sup>(19)</sup>.

Lo más importante es el hallazgo de que estos tumores de tipo condrosarcomas presentan traslocaciones cromosómicas (11; 22) lo cual lo sitúa en el grupo de tumores PNET, con una familia muy relacionada con el sarcoma de Ewing<sup>(1)</sup>, sin embargo, el condrosarcoma mesenquimal es una neoplasia muy maligna, siendo frecuente las recidivas y metástasis a distancia las cuales pueden producirse después de 20 años<sup>(15)</sup>.

El tratamiento es quirúrgico, en numerosos casos no se logra una resección radical, lo cual es causa de recidivas. Los condrosarcomas son resistentes a la radioterapia y la quimioterapia no es eficaz. Las metástasis hematógenas se producen raramente y los pacientes fallecen más

frecuentemente como resultado del crecimiento penetrante de un tumor recurrente <sup>(16)</sup>.

## REFERENCIAS

- Dorfman HD, Czerniak BI. Bone tumors. En: Dorfman HD, Czerniak BI, editores. San Luis Missouri: Mosby; 1998.
- Rozeman LB, Hogendoorn PC, Bovée JV. Diagnoses and prognosis of condrosarcoma of bone. *Expert Rev Mol Diagn.* 2002;2(5):461-472.
- Sandberg AA. Genetic of chondrosarcoma and related tumors. *Curr Opin Oncol.* 2004;16(4):34-354.
- Huvos AG, Rosen G, Dabska M, Marcove RC. Mesenchymal condrosarcoma: A clinic pathologic, analysis of 35 patients with emphasis on treatment. *Cancer.* 1983;51:1230-1227.
- Tien N, Chaisuparat R, Fernandes R, Sarlani E, Papadimitriou JC, Ord RA, et al. Mesenchymal condrosarcoma of the maxilla: Case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(6):1260-1266.
- Springfield D, Simon MA. Surgery for bone soft tissue tumors. Filadelfia: Lippincott Raven; 1998.
- Bertoni F, Bacchini P. Bone and soft tissue pathology: SC02-1 cartilage tumors. *Pathology.* 2014;46(Suppl 2):5.
- Fletcher C. Diagnostic Histopathology of tumors. Nueva York: Churchill Livingstone; 2000.
- Salvador AH, About JW, Dahlin DC. Mesenchymal chondrosarcoma: Observations on 30 new cases. *Cancer.* 1971;28:605-615.
- Vencio EF1, Reeve CM, Unni KK, Nascimento AG. Mesenchymal condrosarcoma of the jaw bones. *Cancer.* 1998;82:2350-2355.
- Chidambaram A, Sanville P. Mesenchymal condrosarcoma of the maxilla. *J Laryngol Otol.* 2000;114(7):536-539.
- Swanson PE1, Lillemoe TJ, Manivel JC, Wick MR. Mesenchymal condrosarcoma: An immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med.* 1990;114(9):943-948.
- Kempson RL, Evans HL, Hendrickson MR. Atlas of Tumor Pathology, Tumor of the Soft Tissue. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1998.p.372 -405.
- Harwood AR, Krajbich JI, Fornasier VL. Mesenchymal Chondrosarcoma: A report of 17 cases. *Clin Orthop Relat Res.* 1981;158:144-148.
- García TJ, Hernández C. Diagnóstico inmunohistoquímico de los tumores malignos de células redondas. Caracas: Laboratorio de Patología Molecular Novaph; 2007.
- Rico MG, Linares GLM, León HS, Delgado CE. Experiencia de cinco años en el tratamiento del condrosarcoma. *Rev Mex Ortop Traum.* 2002;16(2):56-61.
- Gerald WL1, Miller HK, Battifora H, Miettinen M, Silva EG, Rosai J. Intra-abdominal desmoplastic small round-cell tumor. Report of 19 cases of a distinctive type of high-grade polyphenotypic malignancy affecting young individuals. *Am J Surg Pathol.* 1991;15(6):499-513.
- Tien N1, Chaisuparat R, Fernandes R, Sarlani E, Papadimitriou JC, Ord RA, et al. Mesenchymal chondrosarcoma of the maxilla: Case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:1260-1266.
- Tuncer S1, Kebudi R, Peksayar G, Demiryont M, Cizmeci O, Ayan I, et al. Congenital mesenchymal condrosarcoma of the orbit. *Ophthalmology.* 2004;111(5):1016-1022.

## VARIANTE DE LARINGECTOMÍA PARCIAL EN UN CONDROSARCOMA DE BAJO GRADO

JOSÉ FRANCISCO MATA, RAÚL LEÓN, RICHARD NODA, MARIE LAURE GARCÍA, GUILLERMO VELÁZQUEZ

INSTITUTO ONCOLÓGICO "DR. LUIS RAZETTI", CARACAS, VENEZUELA

### RESUMEN

Presentamos una variante de laringectomía parcial (funcional) en un paciente masculino de 42 años, con diagnóstico de condrosarcoma de bajo grado en la laringe, que se originó en el cartílago cricoides. El procedimiento consistió en una hemilaringectomía parcial vertical modificada y hemicricoidectomía con aritenoidectomía preservando la totalidad de la epiglotis. Hacemos un sencillo procedimiento reconstructivo utilizando los músculos pretiroideos del lado del defecto y dejamos una traqueostomía entre el 1º y 2º anillo traqueales. Realizamos una breve descripción de los condrosarcomas de la laringe. La cirugía laringectomía parcial o funcional debe ser ofrecida como una opción quirúrgica en la mayoría de los pacientes con condrosarcoma limitado de la laringe, dejando la laringectomía total para tumores voluminosos o de alto grado.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, laringe, condrosarcoma, cirugía, parcial, laringectomía

### SUMMARY

We present in this work a variant of partial (functional) laryngectomy in a 42 years old male patient with diagnostic of a low grade chondrosarcoma of the larynx, which originated in the cricoid cartilage. The surgical procedure consisted in a modified partial vertical hemilaryngectomy with hemicricoidectomy and arytenoidectomy and fully preserving the epiglottis. We make a simple reconstructive procedure using the prethyroids muscles on side of the defect and leave a tracheostomy between the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> tracheal rings. We conducted a brief description of condrosarcoma of the larynx. The partial or functional laryngectomy surgery should be offered as a surgical option in most of the patients with limited laryngeal condrosarcoma, leaving a total laryngectomy to large or high-grade tumors.

**KEY WORDS:** Cancer, larynx, chondrosarcoma, surgery, partial, laryngectomy.

### INTRODUCCIÓN

**L**os condrosarcomas ocupan menos del 1 % de los tumores de la laringe <sup>(1,2)</sup>. Ocurren con mayor frecuencia en hombres de la séptima década de la vida. La mayoría son de bajo grado, clínica y patológicamente.

Se originan con mayor frecuencia en el cartílago cricoides. La cirugía con márgenes libres constituye el tratamiento fundamental, siendo la

Recibido: 31/07/2014 Revisado: 16/08/2014

Aceptado para publicación: 12/10/2014

Correspondencia: Dr. José F Mata I. Clínica Atías  
Unidad de Hematología y Oncología (UMO)  
Av. Roosevelt, El Cortijo, Los Rosales, Caracas.  
Tel:+58212603333. E-mail: jfmata55@gmail.com.

laringectomía parcial o funcional la mejor opción cuando el tumor es limitado y de bajo grado <sup>(1-3)</sup>.

Las laringectomías parciales incluyen la resección endoscópica con láser CO<sub>2</sub>, la hemilaringectomía, frontolateral, supraglótica, la hemicricoidectomía, entre otras <sup>(2,3-6)</sup>. Otras modalidades se han utilizado para estenosis subglóticas benignas <sup>(7)</sup>.

En este caso, presentamos una combinación de hemilaringectomía vertical modificada con una hemicricoidectomía con un resultado funcional a corto plazo, bastante aceptable.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 42 años de edad, que consulta por disfonía de 4 años de evolución. Estridor laríngeo y dificultad respiratoria progresiva en últimos tres meses. Sin historia de hábitos tabáquicos. Traqueostomía, laringoscopia directa y biopsia en abril 2014. Nasolaringoscopia flexible: tumor submucoso a predominio subglótico con parálisis de la cuerda vocal izquierda. Espacio glótico suficiente. TAC: tumor expansivo en hemilaringe izquierda, de aspecto cartilaginoso, que se origina en el cricoides, con importante extensión subglótica.

## BIOPSIA

Condrosarcoma de bajo grado

Se realizó una hemilaringectomía parcial vertical modificada y hemicricoidectomía con aritenoidectomía preservando la totalidad de la epiglotis.

## DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

Anestesia general inhalatoria, a través de traqueotomía previa. Incisión cervical transversa. Confección de colgajos subplatismales, superior e inferior. Separación medial de los músculos pretiroideos (esternohioideo y esternotiroideo). Elevación y separación del pericondrio del cartílago tiroides desde la línea media hasta el

borde lateral de cada ala. Exposición de los cartílagos tiroides y cricoides en su aspecto anterior y de los primeros anillos traqueales. Tirotomía mediana (laringofisura) y exposición de la endolaringe para evaluar la extensión intraluminal del tumor. Sección horizontal del 1/3 inferior del ala izquierda del cartílago tiroides. Disección subpericondrial interna de dicha ala hasta el aritenoides ipsilateral. Sección vertical a la derecha de la línea media del cuerpo del cricoides y luego del anillo, avanzando en el lado izquierdo del borde inferior del mismo.

Se completa la resección en bloque con márgenes macroscópicos negativos, que incluye: mitad izquierda del cricoides, aritenoides, 1/3 inferior del ala del cartílago tiroides y estructuras blandas de la hemilaringe izquierda, esto es, banda ventricular, ventrículo, cuerda vocal y región subglótica, preservando la totalidad de la epiglotis. Se enviaron muestras de los márgenes a biopsia por congelación, los cuales fueron reportados libres de tumor.

Para el cierre, se realizaron avances de mucosa del seno piriforme, aproximación del cartílago tiroides con puntos separados y reconstrucción del defecto con los músculos pretiroideos del lado izquierdo. Síntesis por planos por la técnica habitual. Se dejó una traqueotomía entre el 1° y 2° anillo traqueales.

## RESULTADOS

Egreso posoperatorio al 4° día sin complicaciones. Retiro del tubo de alimentación al 8° día. Deglución normal. Fonación satisfactoria y ventilación suficiente al ocluir el traqueostomo al 15° día.

Informe de anatomía patológica: condrosarcoma de bajo grado. Márgenes libres de tumor.

## DISCUSIÓN

Los condrosarcomas ocupan menos del 1 % de los tumores de la laringe <sup>(1-2)</sup>. La mayoría son de bajo grado, clínica y patológicamente. La disfonía es el síntoma más frecuente. La dificultad respiratoria progresiva, se presenta en la medida que se ocupa la luz de la laringe. Su crecimiento suele ser lento y limitado, a diferencia de variantes de alto grado. Ocurren con mayor frecuencia en hombres con edad promedio de 64 años. En el 75 % se originan en el cricoides, 17 % en el tiroides y 5 % en el aritenoides. Cuando se originan en el cartílago tiroides suelen dar una masa en el cuello. Entre 70 % y 80 % son grado 1, 15 %-20 % grado 2 y 5 %-10 % grado 3. La variante mixoide confiere un peor pronóstico <sup>(1-3)</sup>. La tomografía axial computada es el estudio de imagen de primera elección. Se puede apreciar la localización del tumor con osificación en forma de punteado o grosera (*popcorn*) pero no diferencia condroma de condrosarcoma de bajo grado. La RMN es útil para evaluar extensión extralaringea en tumores de alto grado. La biopsia suele hacerse a través de laringoscopia directa pero en tumores originados en el tiroides puede ser necesaria la biopsia incisional <sup>(1,3)</sup>. Microscópicamente se encuentran condrocitos atípicos en una matriz cartilaginosa entre basofílica a metacromática y los tumores se originan generalmente en el cartílago hialino y suele demostrarse la presencia concomitante de condroma con o sin isquemia. Pueden observarse distintos grados de diferenciación en un mismo tumor <sup>(1-4)</sup>.

El tratamiento fundamental de los condrosarcomas de la laringe es la cirugía con márgenes libres. Aun cuando la laringectomía total se hace necesaria en casos avanzados o de alto grado, la cirugía preservadora de la función con o sin decanulación definitiva, es factible en la mayoría de los casos con, al menos, una cuerda móvil <sup>(1-4)</sup>.

Las laringectomías parciales incluyen la resección endoscópica con láser CO<sub>2</sub>, y las laringectomías abiertas, tales como, la hemilaringectomía, la frontolateral, la supraglótica, y la supracricoidea <sup>(1,2,5,6)</sup>. La cricoidectomía total con laringo-traqueo anastomosis se ha utilizado para las estenosis sub-glóticas benignas <sup>(7)</sup>.

Las recurrencias locales luego de cirugías parciales se reportan de 18 %-40 %, quedando la laringectomía total de rescate como una opción terapéutica. La radioterapia puede ser considerada en enfermedad residual o márgenes positivos y está indicada en recurrencias locoregionales. La quimioterapia tiene indicación en enfermedad metastásica <sup>(1,2,4)</sup>.

La técnica descrita es una variante o combinación de una hemilaringectomía con una hemicricoidectomía y un procedimiento reconstructivo sencillo, con buen resultado funcional a corto plazo. Faltaría esperar si finalmente es posible la decanulación definitiva y el seguimiento.

La cirugía laringectomía parcial o funcional debe ser ofrecida como una opción quirúrgica en la mayoría de los pacientes con condrosarcoma limitado de la laringe. Es necesario un detallado conocimiento de la anatomía y funciones de la laringe, así como las distintas modalidades de cirugías parciales o funcionales.

## REFERENCIAS

1. Thompson I, Gannon F. Chondrosarcoma of the larynx. A clinic pathologic study of 111 cases. Am J Surg Path. 2002;26(7):836-885.
2. Inon B, Hod R, Feinmesser R, Shvero J. Chondrosarcoma of the larynx. Isr Med Assoc J. 2012;(14):681-684.
3. Landaeta JG, Muñoz JG, Cardozo V, Ramones E. Condrosarcoma de la laringe. Revisión de la literatura y presentación de un caso. Rev Venez Oncol. 2005;17(1):51-55.
4. Rinaldo A, Howard D, Ferlito A. Laryngeal

chondrosarcoma: A 24-year experience at the Royal National Throat, Nose and Ear Hospital. *Acta Otolaringol.* 2000;(6):680-688.

5. Sakai O, Curtin H, Faquin W, Fabian R. Dedifferentiated chondrosarcomas of the larynx. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(3):584-586.
6. Policarpo M, Taranto F, Aina E, Valletti P, Pia F. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2008; 28(1): 38-41.
7. Yamamoto K, Tomiyama K, Mitsuoka M. Total cricoideotomy and laryngotracheal reconstruction for subglottic stenosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;13(3):351-353.

## CARCINOGENESIS QUÍMICA DE VEJIGA URINARIA EN ROEDORES DE LABORATORIO COMO MODELO EXPERIMENTAL

ANTONIETA ALVARADO, REGINA ARANTES-RODRIGUES, CARMEN VASCONCELOS-NÓBREGA, RUI GIL DA COSTA, MARÍA ROSÁRIO PINTO-LEITE, ANA ISABEL FAUSTINO-ROCHA, PAULA ALEXANDRA OLIVEIRA

ÁREA DE PATOLOGÍA, DECANATO DE CIENCIAS VETERINARIAS, UNIVERSIDAD CENTROCCIDENTAL "LISANDRO ALVARADO" UCLA-DCV, VENEZUELA. DEPARTMENT OF VETERINARY SCIENCES, SCHOOL OF AGRARIAN AND VETERINARY SCIENCES, UNIVERSITY OF TRÁS-OS-MONTES AND ALTO DOURO, UTAD, VILA REAL, PORTUGAL CENTER FOR THE RESEARCH AND TECHNOLOGY OF AGRO-ENVIRONMENTAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (CITAB), UNIVERSITY OF TRÁS-OS-MONTES AND ALTO DOURO, UTAD, VILA REAL, PORTUGAL EXPERIMENTAL PATHOLOGY AND THERAPEUTICS GROUP, PORTUGUESE INSTITUTE OF ONCOLOGY, CI-IPOP, PORTO, PORTUGAL, LABORATORY FOR PROCESS ENGINEERING, ENVIRONMENT, BIOTECHNOLOGY AND ENERGY (LEPABE), CHEMICAL ENGINEERING DEPARTMENT, FACULTY OF ENGINEERING, UNIVERSITY OF PORTO, FEUP, PORTO, PORTUGAL AGRARIAN SCHOOL OF VISEU, POLYTECHNIC INSTITUTE OF VISEU, VISEU, PORTUGAL GENETIC SERVICE, CYTOGENETIC LABORATORY, HOSPITAL CENTRE OF TRÁS-OS-MONTES AND ALTO DOUROVILA REAL, PORTUGAL.

### RESUMEN

Los tumores uroteliales inducidos por compuestos químicos carcinogénicos en animales de laboratorio son morfológica e histológicamente semejantes a los identificados en el hombre y permiten estudiar muchas de las características observadas en los tumores de vejiga urinaria del hombre. La carcinogénesis de vejiga urinaria en los roedores de laboratorio es un proceso que envuelve una serie de etapas y que se inicia por lesiones pre-neoplásicas que evolucionan a lesiones neoplásicas, en analogía con lo que ocurre en el hombre. Además de esto, los tumores del urotelio de la rata (*Rattus norvegicus*) y del ratón (*Mus musculus*) expresan marcadores bioquímicos y moleculares identificados en los tumores humanos. Por esta razón, la utilización de roedores como modelos de carcinogénesis urotelial constituye un buen método para evaluar y estudiar la acción de fármacos antineoplásicos en estas neoplasias.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinogénesis, química, modelos animales, tumores, uroteliales.

### SUMMARY

Urotelial cancer, is a common malignancy in the worldwide, is an important contributor to the overall international cancer burden. The urotelial tumors induced by chemical carcinogens in the laboratory animals repeat many of the features observed in the human urotelial neoplasia. The urotelial tumors chemically induced in the urinary bladder are morphologically and histologically similar to the human urotelial tumors. Like human urotelial carcinogenesis, rodent carcinogenesis is a multistep process that involves sequential progression from simple hyperplasia to invasive carcinoma or papillary tumors through varying lesions. In addition, the rodent tumors (*Rattus norvegicus*) and (*Mus musculus*) express several biochemical and molecular markers that are also expressed in the human urotelial tumors. For this reason, the rodent urinary bladder carcinogenesis is a good animal system to evaluate chemo preventive agents and to study cancer pathways.

**KEY WORDS:** Chemical carcinogenesis, animal models, urotelial, tumors.

---

Recibido: 16/09/2014 Revisado: 21/10/2014

Aceptado para publicación: 01/11/2014

Correspondencia: Antonieta Alvarado, Universidad de Trás-

---

os-Montes e Alto Douro, Departamento Ciências Veterinárias, Vila Real-Portugal. Teléfono: 00351 962230012. E-mail: antonietaalvarado@ucla.edu.ve

---

## CÁNCER DE VEJIGA URINARIA

Para inducir tumores de vejiga urinaria se pueden utilizar varias especies animales tales como el perro, el conejillo de indias, la rata, el ratón, el conejo y el hámster. No obstante, por razones de ética, tamaño del animal, costos y datos biológicos disponibles, los animales más utilizados son sin duda las ratas (*R. norvegicus*) y los ratones (*M. musculus*). El tracto urinario inferior de los roedores es notablemente semejante al de los humanos en su estructura y función<sup>(1)</sup>; este se extiende desde la pelvis renal, a través de los uréteres, hasta la vejiga y termina en la uretra<sup>(2)</sup>. Excepto la uretra, el tracto urinario está constituido por cuatro capas de tejidos: mucosa, lámina propia, muscular y serosa<sup>(3,4)</sup>. La mucosa del tracto urinario inferior se clasifica como epitelio polimorfo, de transición o urotelio. El urotelio está constituido por tres capas de células: superficial, intermedia y basal<sup>(1,4-6)</sup>. Un vez que todo el tracto urinario está revestido por urotelio, teóricamente, la uretra y los uréteres podrían desarrollar lesiones proliferativas semejantes a las descritas en la vejiga. Sin embargo, las lesiones proliferativas uretrales y de los uréteres son raras en estas especies animales. Esta ocurrencia puede explicarse por el rápido pasaje de la orina a través de estas estructuras, en comparación con el tiempo de contacto de la orina con el urotelio vesical<sup>(7)</sup>. La incidencia de tumores espontáneos en los roedores de laboratorio es de importancia práctica en la concepción e interpretación de los ensayos de carcinogénesis inducida. El efecto de un agente carcinogénico se detecta más fácilmente si la incidencia de los tumores de vejiga es nula, por esta razón el escoger la estirpe animal es muy importante<sup>(8)</sup>. No obstante, a pesar de que la ocurrencia espontánea de tumores de vejiga es muy rara en los animales de laboratorio, estas se asocian a edades avanzadas<sup>(9-12)</sup>. Una incidencia elevada de neoplasias uroteliales y uretrales fue documentada en

dos linajes de ratas: *Brown/Norway (BN/RijHsd)* y *Dark Agouti (DA/OlaHsd)*, asociada al desarrollo de urolitos<sup>(11,13,14)</sup>. Las lesiones uroteliales identificadas en estos animales fueron clasificadas como papilares y multifocales, con el desarrollo simultáneo de carcinoma *in situ* (CIS)<sup>(3,15)</sup>. Otras alteraciones no neoplásicas, tales como inflamación e hiperplasia urotelial se pueden identificar también en el urotelio. La infección con el parásito *Trichosomides crassicauda* está asociada con el desarrollo espontáneo de tumores en ratas<sup>(16)</sup>, sin embargo, es rara en condiciones experimentales debido a que en estas circunstancias la comida y la cama deben ser almacenadas en lugares inaccesibles a roedores salvajes<sup>(17)</sup>. No existen relatos previos sobre la infección de este parásito en vejiga urinaria de ratones. Los tumores espontáneos de vejiga urinaria en otras especies de roedores, incluyendo los hámsteres, conejillos de indias y conejos parecen ser igualmente raros<sup>(10)</sup>.

## CARCINOGÉNESIS QUÍMICA DE VEJIGA URINARIA

En la década de 1960 e inicio de 1970 fueron desarrollados varios compuestos químicos carcinogénicos específicos para la inducción experimental de tumores de vejiga urinaria en animales de laboratorio. Estos compuestos carcinogénicos fueron fundamentales para dar inicio al estudio detallado de los mecanismos bioquímicos e inmunológicos envueltos en la patogénesis del cáncer de vejiga con el recurso de los animales de laboratorio<sup>(10)</sup>. Existen tres compuestos químicos considerados muy eficaces en la inducción del cáncer de vejiga, pues desde que son administrados por la vía adecuada, la dosis ajustada y la estirpe animal indicada, todos tienen una tasa de inducción del 100 % en tumores de vejiga. Estos compuestos químicos son: *N*-[4-(5-nitro-2-furil)-2-tiazolil] formamida, *N*-butil-*N*-(4-hidrobutil) nitrosamina (BBN) y *N*-metil-*N*-nitrosourea (MNU)<sup>(18)</sup>. Estos compuestos son

agentes carcinogénicos completos que actúan simultáneamente como iniciadores y promotores, la dosis total tiene un efecto mayor cuando son administrados en varias fracciones, es decir, el efecto de las dosis individuales es sinérgico en vez de aditivo. El grado de atipia celular y la extensión de la invasión aumentan con el tiempo de exposición a los agentes carcinogénicos y con la duración del período experimental<sup>(19,20)</sup>. De los tres compuestos antes referidos, BBN es el más utilizado en modelos animales, una vez que su potencial carcinogénico es limitado a este órgano<sup>(21,22)</sup>. BBN es un metabolito de la dibutilnitrosamida (DBN)<sup>(23)</sup>. Los tumores de vejiga inducidos por BBN en ratas y ratones se asemejan a los identificados en el hombre, tanto macro como microscópicamente<sup>(21,24,25)</sup>. En ratas BBN y DBN demostraron ser carcinogénicos para la vejiga urinaria, no obstante BBN apenas indujo el desarrollo de neoplasias en la vejiga en cuanto DBN indujo el desarrollo de tumores de hígado, pulmón, riñón y esófago<sup>(26,27)</sup>. La exposición de ratones a DBN induce el mismo espectro de lesiones identificadas en las ratas<sup>(4,28,29)</sup>. Las diferencias histopatológicas observadas entre varias especies de roedores expuestos a BBN pueden ser atribuidas a la dosis, la especie y la estirpe animal. BBN es específica no solo para la vejiga de ratas sino también para la de los perros, no obstante por razones de ética los perros no son utilizados en este tipo de ensayos. Sin embargo, es un agente carcinogénico débil en hámsteres y cerdos<sup>(6,8,30,31)</sup>. Se puede obtener una incidencia del 100 % de tumores inducidos a través de la administración continua y prolongada de BBN en el agua de beber de los animales. Este compuesto también puede ser administrado por sonda oral<sup>(8)</sup>. Sin embargo, la administración por sonda oral está asociada a una elevada mortalidad debido a los posibles falsos trayectos que pueden ocurrir, como la bronco-aspiración<sup>(32)</sup>. Las inyecciones subcutáneas de BBN generalmente resultan en una menor incidencia de tumores

<sup>(4)</sup>. Una vía de administración alternativa, con innumerables dificultades en su ejecución, consiste en la instilación intra-vesical de BBN<sup>(33)</sup>; no obstante esta técnica solo puede ser realizada en animales hembras, porque en los machos se dificulta su realización por la curvatura de la uretra peneana<sup>(34)</sup>. BBN es un compuesto clasificado como genotóxico y su grupo alcoholico es rápidamente oxidado en un grupo carboxilo por el hígado, específicamente por el sistema enzimático aldehído deshidrogenasa. El metabolito formado se denomina *N*-butil-*N*-(3 carboxibutil) nitrosamina (BCPN) y también es un compuesto carcinogénico que alcanza el urotelio a través de la orina<sup>(35-37)</sup>. BCPN es un compuesto estable que se une covalentemente a macromoléculas celulares y es responsable de la iniciación del proceso de carcinogénesis<sup>(35)</sup>. BCPN desencadena la transformación neoplásica de las células uroteliales de las ratas cultivadas *in vitro*<sup>(28)</sup>. La carcinogénesis urotelial en ratas es una secuencia de alteraciones morfológicas que se inician por hiperplasia simple; en seguida prosigue a hiperplasia nodular y papilar. Estas lesiones evolucionan a papilomas y pueden, eventualmente, evolucionar a carcinomas de alto grado, carcinomas no invasivos y finalmente, carcinomas invasivos<sup>(1,29,38-40)</sup>. Muchos tumores exofíticos inducidos en ratas son polipoides, generalmente pedunculados y con un patrón de crecimiento papilar invertido<sup>(5,29,41)</sup>. De esta forma, el modelo de ratas se asemeja mucho a las neoplasias papilares y el modelo de ratones a las lesiones uroteliales planas, ambas identificadas en el hombre<sup>(42)</sup>.

## ENSAYOS EXPERIMENTALES DE CARCINOGENESIS DE VEJIGA URINARIA INDUCIDO POR BBN

Usando el modelo de cáncer de vejiga inducido por BBN en ratas, nuestro equipo al investigar la expresión de la E-caderina en las lesiones pre-neoplásicas y en los tumores

uroteliales, observó que la hiperplasia simple y la metaplasia escamosa tienen un patrón de expresión de la E-caderina semejante a la del urotelio normal, con su expresión confinada a la membrana celular. De todos los casos estudiados el 38,1 % de las hiperplasias nodulares, el 41,4 % de las displasias y el 100 % de los papilomas tuvieron una expresión de E-caderina reducida. Todas las neoplasias papilares de bajo potencial maligno, los carcinomas de bajo y de alto grado y los carcinomas invasivos revelaron un patrón de marcación anormal, con un aumento en la reactividad citoplasmática y positividad de la membrana celular discontinua<sup>(43)</sup>. También se investigó el contenido de ADN, la expresión de los anticuerpos Ki-67 y p53 en lesiones uroteliales inducidas por BBN en hembras de ratas Fisher 344 y tratadas por instilación intravesical con mitomicina C (MMC) y *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), ambos fármacos instilados intra-vesicalmente una vez por semana, durante seis semanas. El análisis de la ploidía del ADN fue realizado por citometría de imagen y la expresividad del Ki-67 y p53 fue analizada por inmunohistoquímica en tejidos incluidos en parafina. La incidencia de aneuploidía en los tumores de vejiga de las ratas, fue menor en los tumores tratados con MMC y BCG. Los carcinomas papilares de alto y bajo grado tratados con MMC y BCG tenían una disminución del índice de apoptosis<sup>(40)</sup>. También al investigar la acción de los fármacos inhibidores del gen mTOR, como el sirolimus, en ratones con carcinoma urotelial invasivo inducido por BBN se observó que la incidencia de esta lesión se redujo significativamente después del tratamiento con el sirolimus. Las lesiones pre-neoplásicas y neoplásicas exhibieron también una disminución significativa de su proliferación celular<sup>(43)</sup>.

En otro estudio se analizó la eficacia del sirolimus y de la gemcitabina, aislados y en combinación, en ratones previamente expuestos a BBN. Ambos fármacos fueron administrados

durante 6 semanas consecutivas y su eficacia fue evaluada histológicamente. A pesar de que los resultados no fueron estadísticamente significativos la incidencia de lesiones pre-neoplásicas fue menor en los animales después del tratamiento aislado con la gemcitabina (hiperplasias simples: 66,67 %, hiperplasias nodulares: 46,67 %, carcinomas *in situ*: 0 % tumores papilares de alto y bajo grado: 6,67 % y 0 % respectivamente). En los animales no tratados expuestos a BBN se obtuvieron las siguientes incidencias: hiperplasias simples 76,90 %, hiperplasias nodulares 69,23 %, carcinomas *in situ* 15,38 %, tumores papilares de bajo y alto grado 7,7 %, en ambos. En cuanto a la displasia se observó una incidencia del 100 % en los dos grupos. La incidencia de carcinomas invasivos fue menor en los animales tratados con la gemcitabina (20 %) en comparación con los animales no tratados (54 %). A semejanza de lo observado en el estudio anterior, la incidencia de los carcinomas invasivos también fue significativamente baja, con una incidencia del 54 % y el 7,14 % en los animales no tratados y en los animales tratados con el sirolimus respectivamente. En los animales tratados con los dos fármacos simultáneamente, se observó un menor número de lesiones uroteliales cuando fue comparado con los animales no tratados, principalmente en la incidencia de la hiperplasia nodular y de los carcinomas invasivos<sup>(44)</sup>.

En relación al gen mTOR, se evaluó el efecto del everolimus (RAD001), un análogo del sirolimus. Después de la inducción de los tumores con BBN en los ratones machos, el RAD001 fue administrado por vía oral, dos veces por semana durante seis semanas consecutivas. En este estudio en particular, se observó histológicamente, que el desenvolvimiento de las lesiones inducidas por BBN no fueron significativamente influenciadas por el tratamiento con el RAD001. La incidencia de lesiones pre-neoplásicas fue ligeramente inferior en los animales tratados (hiperplasias

simples: 64,3 %, hiperplasias nodulares: 57,14 %, displasias: 85,7 %) cuando fueron comparadas con los animales expuestos a BBN y no tratados (hiperplasias simples: 76,9 %, hiperplasias nodulares: 69,23 %, displasias: 100 %). No obstante, la incidencia de lesiones invasivas se mantuvo semejante entre los animales de los diferentes grupos <sup>(45)</sup>.

Posteriormente fue evaluado el efecto del meloxicam, el cual es un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, inhibidor selectivo de la enzima ciclooxigenasa 2. Los ratones machos fueron expuestos a BBN, seguidamente fueron tratados con el meloxicam por vía intraperitoneal, durante 6 semanas consecutivas. Histológicamente se observó que la incidencia de lesiones pre-neoplásicas inducidas por BBN no fue afectada por el tratamiento (hiperplasias simples: 80 %, hiperplasias nodulares: 40 %, displasias 90 %) cuando fue comparado con los animales no tratados (hiperplasias simples: 77,8 %, hiperplasias nodulares: 40 %, displasias: 100 %). Ninguno de los animales tratados con meloxicam desarrollaron lesiones neoplásicas, a diferencia de los animales no tratados que tuvieron una incidencia del 20 %, específicamente carcinomas invasivos, sin alteraciones significativas en los parámetros renales y hepáticos. Fueron analizados además marcadores de inflamación por *Western Blot* tales como: interleucina-6, proteína C reactiva y factor de necrosis tumoral, sin observarse diferencias significativas entre los animales tratados y no tratados <sup>(32)</sup>.

En conclusión los resultados obtenidos en roedores como modelos de carcinogénesis urotelial contribuyen significativamente a la comprensión de la influencia de las alteraciones específicas durante el proceso de carcinogénesis y pueden ser aplicados en la identificación de nuevos blancos terapéuticos.

## REFERENCIAS

1. Oyasu R. Epithelial tumors of the lower urinary tract in humans and rodents. *Food Chem Toxicol.* 1995;33(9):747-755.
2. Squire RA. Monographs on pathology of laboratory animals, urinary system En: Jones TC, Hard GC, Mohr U, editores. 2ª edición. Classification and differential diagnosis of neoplasms, urinary tract rat. Nueva York: Springer; 1998.p.9-74.
3. DeSesso JM. Confounding factors in direct bladder exposure studies. *Comments Toxicol.* 1989;3:317-334.
4. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(12):1435-1448.
5. Cohen SM. Monographs on Pathology of laboratory animals. En: Jones TC, Hard GC, Mohr U, editores. Urinary system. Induction of cancer in the rat bladder: Pathogenesis, role of cell proliferation, and relevance to human disease. 2ª edición. Nueva York: Springer; 1998.p.420-426.
6. Shirai T, Yoshiki T, Itoh T. Synthesis of alpha-fetoprotein by human yolk sac tumor transplanted into nude mice. *Gan.* 1977;68(6):847-849.
7. Frith CH, Eighmy JJ, Fukushima S, Cohen SM, Squire RA, Chandra M, editores. Guide for Toxicol Pathol. Proliferative lesions of the lower urinary tract in rats. Washington: STP/ARP/AFIP; 1995.p.1-13.
8. Kunze E, Chowanec J. Pathology of tumors in laboratory animals. Tumors of the rat. Tumors of the urinary bladder. *IARC Sci Publ.* 1990;99:345-397.
9. Clayson DB, Fishbein L, Cohen SM. Effects of stones and other physical factors on the induction of rodent bladder cancer. *Food Chem Toxicol.* 1995;33(9):771-784.
10. Cohen SM. Cell proliferation and carcinogenesis. *Drug Metab Rev.* 1998;30(2):339-357.
11. Deerberg F, Rehm S, Jostmeyer HH. Spontaneous urinary bladder tumors in DA/Han rats: A feasible model of human bladder cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1985;75:1113-1121.
12. Wolf JC. Characteristics of the spectrum of proliferative lesions observed in the kidney and urinary bladder of Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Pathol.*

- 2002;6:657-662.
13. Boorman GA. Animal model of human disease: Carcinoma of the ureter and urinary bladder. *Am J Pathol.* 1977;88:251-254.
  14. Russell PJ, Jingsley EA. Bladder Cancer Biology, diagnosis and management. En: Syrigos NK, Skinner DG, editores. *Animal models for the study of bladder cancer.* Nueva York: Oxford University Press; 1999.p.71-95.
  15. Raghavan D, Debruyne F, Herr H, Jocham D, Kakizoe T, Okajima E, et al. En: Alan R, editor. *Developments in bladder cancer. Experimental models of bladder cancer: A critical review.* Nueva York: Liss Inc; 1986.p.171-208.
  16. Cohen SM. Urinary bladder carcinogenesis. *Toxicol Pathol.* 1998;26:121-127.
  17. Clayson DB. Editorial: Bladder carcinogenesis in rats and mice: Possibility of artifacts. *J Natl Cancer Inst.* 1974;52:1685-1689.
  18. Jaffe V, Alexander B, Price AB, Zanelli GD. The induction of bladder cancer in portally diverted rats. *Br J Cancer.* 1992;66:470-473.
  19. Ito N, Hiasa Y, Tamai A, Okajima E, Kitamura H. Histogenesis of urinary bladder tumors induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine in rats. *Gan.* 1969;60:401-410.
  20. Severs NJ, Barnes SH, Wright R, Hicks RM. Induction of bladder cancer in rats by fractionated intra-vesicular doses of N-methyl-N-nitrosourea. *Br J Cancer.* 1982;45:337-351.
  21. Kunze E, Schauer A, Schatt S. Stages of transformation in the development of N-butyl- transitional cell carcinomas in the urinary bladder of rats. *Z Krebsforsch Klin Onkol.* 1976;87:139-160.
  22. Oliveira PA, Palmeira C, Lourenço L, Lopes C. Evaluation of DNA content in pre-neoplastic changes of mouse urinary bladder induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine. *J Exp Clin Cancer Res.* 2005;24:207-214.
  23. Janzowski C, Jacob D, Henn I, Zankl H, Poole-Zobel BL, Eisenbrand G. Investigations on organ-specific metabolism and genotoxic effects of the urinary N-nitrosodibutylamine (NDBA) and N-nitrosobutyl-4-hydroxybutylamine (4-OH-NDBA). *Toxicology.* 1989;59:195-209.
  24. Asanuma H, Arai T, Seguchi K, Kawauchi S, Satoh H, Kikuchi M, et al. Successful diagnosis of orthotopic rat superficial bladder tumor model by ultrathin cystoscopy. *J Urol.* 2003;169:718-720.
  25. Babaya K, Takahashi S, Momose H, Matsuki H, Sasaki K, Samma S, et al. Effects of single chemotherapeutic agents on development of urinary bladder tumor induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) in rats. *Urol Res.* 1987;15:329-334.
  26. Cohen AE, Weisburger EK, Weisburger JH, Ward JM, Putnam CL. Cystoscopy of chemically induced bladder neoplasms in rabbits administered the carcinogen dibutyl nitrosamine. *Invest Urol.* 1975;12:262-266.
  27. Hirose M, Fukushima S, Hananouchi M, Shirai T, Ogiso T. Different susceptibilities of the urinary bladder epithelium of animal species to three nitrous compounds. *Gan.* 1976;67:175-189.
  28. Bonfanti M, Magagnotti C, Bonati M, Fanelli R, Airolidi L. Pharmacokinetic profile and metabolism of N-nitrosobutyl-(4-hydroxybutyl) amine in rats. *Cancer Res.* 1988;48:3666-3669.
  29. Fukushima S. Carcinogenesis, urinary tract, rat. En: Jones TC, Hard GC, Mohr U, editores. *Monographs on Pathology of laboratory animals. Urinary system.* 2ª edición. Nueva York: Springer; 1998.p.375-380.
  30. Ito N. Early changes caused by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine in the bladder epithelium of different animal species. *Cancer Res.* 1976;36:2528-2531.
  31. Okajima E, Hiramatsu T, Hirao K, Ijuin M, Hirao Y, Babaya K, et al. Urinary bladder tumors induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine in dogs. *Cancer Res.* 1981;41:1958-1966.
  32. Arantes-Rodrigues R, Pinto-Leite R, Ferreira R, Neuparth MJ, Pires MJ, Gaivão I, et al. Meloxicam in the treatment of in vitro and in vivo models of urinary bladder cancer. *Biomed Pharmacother.* 2013;67:277-284.
  33. Tsuda H, Miyata Y, Hagiwara A, Hasegawa R, Shirai T, Ito N. Damage and repair of DNA in urinary bladder epithelium of rats treated with N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine. *Gan.* 1977;68:781-783.
  34. Oliveira PA, Pires MJ, Nobrega C, Arantes-Rodrigues R, Calado AM, Carrola J, et al. Technique of bladder catheterization in female mice and rats for intra-vesical instillation on models of bladder cancer. *Scand J Lab Anim Sci.* 2009;36:5-9.
  35. Airolidi L, Magagnotti C, Bonfanti M, Fanelli R. Alpha-oxidative metabolism of the bladder carcinogens N-nitrosobutyl(4-hydroxybutyl)amine and N-nitrosobutyl(3-carboxypropyl) amine within the rat isolated bladder. *Carcinogenesis.* 1990;11:1437-1440.

36. Okada M, Suzuki E. Metabolism of butyl (4-hydroxybutyl) nitrosoamine in rats. *Gan.* 1972;63:391-392.
37. Okada M, Suzuki E, Anjo T, Mochizuki M. Mutagenicity of alpha-acetoxy-dialkyl nitrosamines: Model compounds for an ultimate carcinogen. *Gan.* 1975;66:457-458.
38. Cohen SM. Comparative pathology of proliferative lesions of the urinary bladder. *Toxicol Pathol.* 2002;30:663-671.
39. Oliveira PA, Colaco A, De la Cruz LF, Lopes C. E-cadherin expression during urothelial carcinogenesis induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine in rats. *J Exp Clin Cancer Res.* 2006;25:425-432.
40. Oliveira PA, Palmeira C, Colaco A, de la Cruz LF, Lopes C. DNA content analysis, expression of Ki-67 and p53 in rat urothelial lesions induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine and treated with Mitomycin C and Bacillus Calmette-Guerin. *Anticancer Res.* 2006;26:2995-3004.
41. Jull JW. The effect of time on the incidence of carcinomas obtained by the implantation of paraffin wax pellets into mouse bladder. *Cancer Lett.* 1979;6:21-25.
42. Huland H, Otto U, von Paleske A. Chemotherapy and human bladder carcinoma transplanted into NMRI nu/nu mice. *J Urol.* 1985;134:601-606.
43. Oliveira PA, Arantes-Rodrigues R, Sousa-Diniz C, Colaço A, Lourenço L, De la Cruz P LF, et al. The Effects of sirolimus on urothelial lesions chemically induced in ICR Mice by BBN. *Anticancer Res.* 2009;29(8):3221-3226.
44. Vasconcelos-Nóbrega C, Colaço A, Santos L, Vala H, Palomino LF, Lopes C, et al. Experimental study of the anticancer effect of gemcitabine combined with sirolimus on chemically induced urothelial lesions. *Anticancer Res.* 2011;31:1637-1642.
45. Vasconcelos-Nóbrega C, Pinto-Leite R, Arantes-Rodrigues R, Ferreira R, Brochado P, Cardoso ML, et al. *In vivo* and *in vitro* effects of RAD001 on bladder cancer. *Urol Oncol.* 2013;31:1212-1221.

**PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES**

1. 12<sup>a</sup> Gastrointestinal Cancers Symposium. Del 15 de enero al 17 de enero 2015. San Francisco (California). Moscone Center. Mayor información: [www.gicasym.org](http://www.gicasym.org).
2. Genitourinary Cancers Symposium. Del 26 de febrero al 28 de febrero 2015. Miami, Orlando (Florida). Mayor información: [www.gucasym.org](http://www.gucasym.org).
3. 12<sup>a</sup> Annual Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease de la European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). Del 11 de marzo al 13 de marzo 2015. Barcelona, España. Mayor información: [www.enets.org](http://www.enets.org).
4. 10<sup>o</sup> Simposio Internacional del “Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama” (GEICAM). Del 25 de marzo al 27 de marzo 2015. Córdoba, España. Mayor información: [www.geicam.org](http://www.geicam.org).
5. 5<sup>o</sup> Simposio Latinoamericano de Gastroenterología Oncológica (SLAGO 2015). Del 15 de abril al 18 de abril 2015. Villa del Mar Chile. Mayor información: [www.welcu.com/grupodos-eventos/slago2015](http://www.welcu.com/grupodos-eventos/slago2015).
6. La “American Association for Cancer Research” (AACR) 106<sup>o</sup> Congreso Anual. Del 18 de abril al 22 de abril 2015. Filadelfia, Pensilvania. Mayor información: [www.aacr.org/annualmeeting](http://www.aacr.org/annualmeeting).
7. 51<sup>st</sup> ASCO Annual Meeting. Del 29 mayo al 02 de junio 2015. Chicago, EE.UU. Mayor información: [www.asco.org](http://www.asco.org).
8. XIII Congreso Venezolano de Mastología. Del 28 de octubre al 30 de octubre 2015. Hotel Eurobuilding, Caracas, Venezuela. Mayor información: Tel:+582129798635. [svmastologia@gmail.com](mailto:svmastologia@gmail.com).